

617.96  
HUG  
P el

Karya Akhir

**PENGARUH *PRETREATMENT*  
MIDAZOLAM ATAU ATRAKURIUM  
TERHADAP FASIKULASI, MIALGIA DAN  
KENAIKAN KADAR KREATIN FOSFOKINASE  
DARAH AKIBAT SUKSINILKOLIN**



*oleh :*

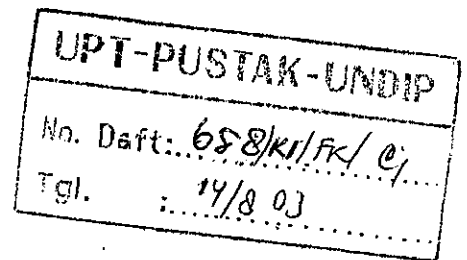
**Dr R Christanto Nugroho**

*Pembimbing :*

**Dr H Abdul Lian Siregar, Sp.AnK, Akp**

BAGIAN / SMF ANESTESIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2002

**UPT-PUSTAK-UNDI**



LEMBAR PENGESAHAN

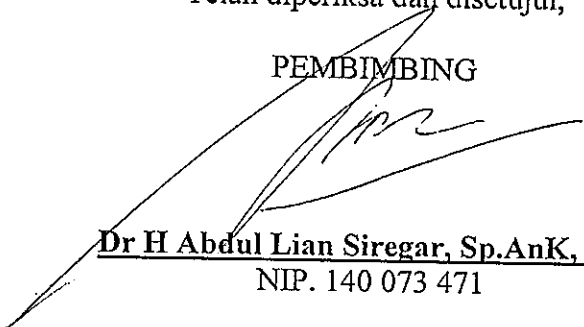
Karya Akhir dengan judul :  
**PENGARUH *PRETREATMENT* MIDAZOLAM ATAU ATRAKURIUM  
TERHADAP FASIKULASI, MIALGIA DAN  
KENAIKAN KADAR KREATIN FOSFOKINASE DARAH  
AKIBAT SUKSINILKOLIN**

diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ANESTESIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG

Semarang, 31 Oktober 2002


Telah diperiksa dan disetujui,

PEMBIMBING

  
Dr H Abdul Lian Siregar, Sp.AnK, Akp  
NIP. 140 073 471

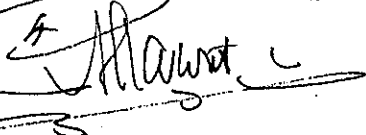
Ketua Program Studi Anestesiologi

Fak. Kedokteran UNDIP

  
Dr Soenario, Sp.AnK.IC  
NIP. 130 325 558

Ketua Bagian Anestesiologi

Fak. Kedokteran UNDIP

  
Dr H Marwoto, Sp.AnK.IC  
NIP. 130 516 880



## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah Yang Maha Kasih, karena atas perkenan dan cinta-Nya yang besar kami dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Dalam menyelesaikan karya akhir ini kami mendapatkan bimbingan, bantuan serta dukungan dari semua pihak. Untuk itu perkenankanlah kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof Dr Haditopo Tjokrohadikusumo (Alm); Guru Besar Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
2. Dr M Anggoro DB Sachro, DTM&H, Sp.AK; selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
3. Dr Gatot Suharto, MKes, MMR; selaku Direktur Rumah Sakit Dr Kariadi Semarang
4. Dr H Marwoto, Sp.AnK.IC; selaku Ketua Bagian / SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr Kariadi Semarang
5. Dr Soenarjo, Sp.AnK.IC; selaku Ketua Program Studi Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
6. Dr H Abdul Lian Siregar, Sp.AnK, Akp; selaku pembimbing karya akhir ini
7. Dr Hardian; selaku konsultan metodologi dan statistik
8. Dr H Johnny Syoeib, Sp.B; selaku Kepala Instalasi Bedah Sentral RS Dr Kariadi Semarang beserta seluruh staf
9. Seluruh staf pengajar / dokter Anestesiologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RS Dr Kariadi Semarang
10. Para peneliti pembantu dan seluruh rekan residen Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr Kariadi Semarang

11. Seluruh staf dan karyawan karyawan Bagian / SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran  
UNDIP / RS Dr Kariadi Semarang

12. Semua penderita yang dengan sukarela dan ikhlas bersedia diikutsertakan dalam  
penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula dengan penuh kerendahan hati dan rasa cinta yang dalam,  
kami menyampaikan ungkapan terima kasih tak terhingga kepada orang tua, mertua, istri  
serta ketiga anak kami terkasih yang dengan penuh pengorbanan, kesabaran dan kasih sayang  
senantiasa memberikan semangat dan dorongan selama kami menyelesaikan penelitian dan  
pendidikan ini.

Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu  
kami mengharapkan kritik dan saran untuk kesempurnaan karya akhir ini.

Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan yang kami  
perbuat selama menyelesaikan penelitian dan menjalani pendidikan di Bagian Anestesiologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Hormat kami,

R Christanto Nugroho

## RINGKASAN

**Latar belakang :** Pemakaian suksinilkolin sebagai fasilitas intubasi masih merupakan pilihan dalam anestesia, terutama untuk kasus emergensi dan rawat jalan. Efek samping yang sering timbul adalah fasikulasi, mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase (CPK) darah. Atrakurium, seperti pelumpuh otot non depolarisasi lain, telah teruji sebagai baku emas *pretreatment* terhadap efek samping ini. Midazolam yang populer sebagai obat premedikasi belum banyak diteliti sebagai *pretreatment*.

**Tujuan :** Membuktikan bahwa *pretreatment* midazolam 0,03 mg/kgBB atau atrakurium 0,05 mg/kgBB dapat mengurangi fasikulasi, mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat pemberian suksinilkolin.

**Metode :** Penelitian ini dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda terhadap 54 penderita yang akan menjalani operasi elektif, usia 16 – 40 tahun, status fisik ASA I-II dan memenuhi kriteria inklusi. Sebelum mendapat obat *pretreatment*, dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar kreatin fosfokinase pra perlakuan. Penderita dibagi menjadi tiga kelompok sesuai *pretreatment* yang diberikan, yaitu midazolam 0,03 mg/kgBB iv, atrakurium 0,05 mg/kgBB iv dan kontrol mendapat NaCl 0,9%. Tiga menit kemudian semua penderita diinduksi dengan tiopental 4-5 mg/kgBB iv dan suksinilkolin 1,5 mg/kgBB iv. Fasikulasi yang timbul dinilai dilanjutkan dengan intubasi. Duapuluh empat jam pasca operasi dilakukan penilaian mialgia dan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar kreatin fosfokinase pasca perlakuan. Penderita mendapat tramadol iv sebagai analgetik pasca operasi. Uji statistik menggunakan uji Anova – Post hoc Bonferroni dan uji Kai kuadrat – Wilcoxon Signed Rank serta uji korelasi dari Spearman.

**Hasil :** Data karakteristik penderita berbeda tidak bermakna pada ketiga kelompok. Pada kelompok atrakurium terjadi penurunan kejadian fasikulasi ( $p < 0,01$ ), mialgia ( $p < 0,01$ ) dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Pada kelompok midazolam terjadi penurunan kejadian mialgia yang bermakna ( $p < 0,01$ ), sedikit kenaikan kadar kreatin fosfokinase ( $p = 0,086$ ) dan tidak terjadi penurunan kejadian fasikulasi ( $p = 0,125$ ). Pada uji korelasi terhadap tiga variabel terikat hanya tampak korelasi bermakna antara mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase (koef.kor=0,334;  $p = 0,013$ ).

**Kesimpulan :** Atrakurium sebagai *pretreatment* terbukti efektif mengurangi fasikulasi, mialgia maupun kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah. Midazolam sama efektif dengan atrakurium dalam hal mengurangi mialgia, namun kurang efektif untuk mengurangi kenaikan kadar kreatin fosfokinase dan tidak efektif untuk mencegah fasikulasi.

**Kata kunci :** midazolam, atrakurium, *pretreatment*, fasikulasi, mialgia, kenaikan CPK, suksinilkolin

# **EFFECT OF PRETREATMENT WITH MIDAZOLAM OR ATRACURIUM ON FASCICULATION, MYALGIA AND ELEVATION OF BLOOD CPK LEVEL FOLLOWING SUCCINYLCHOLINE ADMINISTRATION**

## **ABSTRACT**

**Background :** Succinylcholine is commonly used for intubating fascilitation in emergency and day-case anaesthesia. Most occured side effects of succinylcholine is fasciculation, myalgia and elevation of blood creatine phosphokinase level. Atracurium, like other non depolarizing muscle relaxants, had been proved as a gold standard for pretreatment against these side effects. Midazolam, that has been known as popular premedication drug, has not been studied most for these utilities yet.

**Objective :** The aim of this study was to prove that pretreatment with midazolam  $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$  or atracurium  $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$  could reduce fasciculation; myalgia and elevation of CPK level following succinylcholine administration.

**Method :** This study was designed as double blind randomly clinical trial on 54 patients underwent elective surgery, 16-40 year age, ASA I-II and fullfill the inclusion criterias. Before pretreatment drug had been given, a blood sample for preinduction creatine phosphokinase level measurement were taken. Patients was divided into three groups of pretreatment drugs, receiving midazolam  $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$ , atracurium  $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$  and NaCl 0,9% (control group). Three minutes later, anaesthesia was induced with thiopentone  $4-5 \text{ mg kg}^{-1}$  and succinylcholine  $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ . Fasciculations were scored followed by intubation. Twenty four hours after operation, myalgias were scored and a blood sample for post operation CPK level measurement were taken. Statistical analysis were performed by Anova – post hoc Bonferroni test, chi square – Wilcoxon Signed Ranks test and Spearman correlation test.

**Results :** The characteristic features of the three groups are similar. There are significantly reduction of fasciculation incidence ( $p < 0.01$ ), myalgia incidence ( $p < 0.01$ ) and CPK level elevation in atracurium group ( $p < 0.05$ ). In midazolam group, myalgia insidence is significantly reduced ( $p < 0.01$ ) but CPK level elevation is only slight reduced ( $p = 0.086$ ) and there is no reduction of fasciculation incidence ( $p = 0.125$ ). The only significant correlation proved is between myalgia and CPK level elevation (corr.coef= $0,334$ ;  $p = 0,013$ ).

**Conclusions :** Atracurium is proved to be effective for pretreatment against fasciculation, myalgia and elevation of CPK level. Midazolam is as effective as atracurium to reduce myalgia, less effective to reduce CPK level elevation and not effective to reduce fasciculation.

**Keywords :** midazolam, atracurium, pretreatment, fasciculation, myalgia, CPK elevation, succinylcholine.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
RINGKASAN .....	v
ABSTRACT .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
BAB I. PENDAHULUAN	
I.A. Latar Belakang Masalah .....	1
I.B. Perumusan Masalah .....	3
I.C. Tujuan Penelitian .....	3
I.D. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II. DASAR TEORI	
II.A. Tinjauan Pustaka	
1. Fasikulasi dan Mialgia Akibat Suksinilkolin .....	5
2. Kreatin Fosfokinase Darah .....	10
3. Atrakurium .....	12
4. Midazolam .....	14
II.B. Kerangka Teori .....	16
II.C. Kerangka Konsep .....	17
II.D. Hipotesis .....	17
BAB III. METODE PENELITIAN	
III.A. Ruang Lingkup Penelitian .....	18
III.B. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	18
III.C. Populasi dan Sampel .....	18
III.D. Variabel Penelitian .....	20
III.E. Metode <i>Blinding</i> .....	21

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
RINGKASAN .....	v
ABSTRACT .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
BAB I. PENDAHULUAN	
I.A. Latar Belakang Masalah .....	1
I.B. Perumusan Masalah .....	3
I.C. Tujuan Penelitian .....	3
I.D. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II. DASAR TEORI	
II.A. Tinjauan Pustaka	
1. Fasikulasi dan Mialgia Akibat Suksinilkolin .....	5
2. Kreatin Fosfokinase Darah .....	10
3. Atrakurium .....	12
4. Midazolam .....	14
II.B. Kerangka Teori .....	16
II.C. Kerangka Konsep .....	17
II.D. Hipotesis .....	17
BAB III. METODE PENELITIAN	
III.A. Ruang Lingkup Penelitian .....	18
III.B. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	18
III.C. Populasi dan Sampel .....	18
III.D. Variabel Penelitian .....	20
III.E. Metode <i>Blinding</i> .....	21



III.F. Bahan dan Cara Kerja Penelitian .....	21
III.G. Etika Penelitian .....	24
III.H. Analisa Data .....	25
III.I. Definisi Operasional .....	25
III.J. Alur Penelitian .....	28
BAB IV. HASIL PENELITIAN	
IV.A. Karakteristik Penderita .....	29
IV.B. Skor Fasikulasi .....	30
IV.C. Skor Mialgia .....	32
IV.D. Kenaikan Kadar Kreatin Fosfokinase .....	34
IV.E. Korelasi Antara Fasikulasi, Mialgia dan Kenaikan Kadar Kreatin Fosfokinase Darah .....	35
IV.F. Komplikasi dan Penyulit .....	36
BAB V. PEMBAHASAN .....	39
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	
VI.A. Kesimpulan .....	44
VI.B. Saran .....	44
DAFTAR PUSTAKA .....	45
LAMPIRAN :	
1. Gambar 1. Jumlah skor fasikulasi tiap kelompok	
Gambar 2. Jumlah skor mialgia tiap kelompok	
Gambar 3. Rerata kadar kreatin fosfokinase tiap kelompok	
2. Personalia Penelitian	
3. Lembar Penelitian	
4. Surat Pernyataan	
5. Data dan Output Uji Statistik	

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.A. LATAR BELAKANG MASALAH

Suksinilkolin adalah obat pelumpuh otot golongan depolarisasi yang saat ini masih sering digunakan untuk fasilitas intubasi, terutama pada anestesi emergensi ( *rapid-sequence induction* ) dan anestesi rawat jalan ( *ambulatory / day-case anaesthesia* ) <sup>(1,2,3,4)</sup>. Beberapa keuntungan pemberian suksinilkolin untuk intubasi adalah mula aksi yang cepat, lama kerja pendek, murah dan mudah diperoleh serta toksisitas jaringan yang rendah <sup>(1,5,6,7)</sup>. Efek samping suksinilkolin meliputi fasikulasi otot, disritmia jantung, hiperkalemia, reaksi anafilaktik, spasme otot masseter, dan mialgia serta peningkatan tekanan intragastrik, tekanan intraokuler dan tekanan intrakranial, hingga timbulnya komplikasi serius berupa hipertermia maligna <sup>(1,4,6,7)</sup>. Efek samping kerusakan otot yang ditimbulkan akan disertai dengan terjadinya perubahan biokimia berupa peningkatan kadar kalium, mioglobin dan kreatin fosfokinase darah <sup>(7,8,9,10)</sup>.

Fasikulasi otot dan mialgia akibat pemberian suksinilkolin merupakan komplikasi yang sering dijumpai, dimana berbagai studi melaporkan kejadian mialgia pasca suksinilkolin berkisar antara 2% hingga 89% <sup>(2,11,12,13)</sup>. Frekuensi dan beratnya komplikasi ini dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti umur, jenis kelamin, kehamilan, latihan otot sebelumnya, penyakit otot, kelainan metabolik, merokok, lama dan jenis operasi, posisi pasien selama operasi serta pemberian obat sebelumnya ( *pretreatment* ) <sup>(14,15)</sup>. Berbagai penelitian sebelumnya menemukan bahwa ternyata antara fasikulasi otot dan mialgia pasca operasi akibat pemberian suksinilkolin tidak terdapat kaitan yang bermakna <sup>(8,12,16)</sup>. Banyak jenis obat telah diteliti untuk mencari upaya alternatif dalam mengurangi atau menghilangkan

fasikulasi otot dan mialgia pasca suksinilkolin, diantaranya *pretreatment* dengan obat anestesi lokal, golongan NSAID, preparat kalsium, preparat magnesium, klorpromazin, vitamin, golongan benzodiazepin dan yang paling populer adalah dengan pelumpuh otot non depolarisasi dosis kecil <sup>(9,10,13,17)</sup>.

Berbagai jenis dan dosis obat pelumpuh otot golongan non depolarisasi telah diteliti untuk mencegah timbulnya fasikulasi otot dan mialgia, mulai dari tubokurarin, galamin, pankuronium, alkuronium, atrakurium, vekuronium, rokuronium hingga mivakurium <sup>(11,18,19)</sup>. Efektifitas prekurarisasi dengan dosis kecil pelumpuh otot non depolarisasi dalam mencegah dan mengurangi insidens dan beratnya fasikulasi dan mialgia ternyata lebih baik dibandingkan obat *pretreatment* lain sehingga dapat dikatakan menjadi semacam baku emas <sup>(9,12,17)</sup>. Diantara banyak jenis obat pelumpuh otot non depolarisasi yang digunakan, atrakurium cukup sering digunakan sebagai regimen penelitian, baik dibandingkan dengan kontrol <sup>(20,21)</sup>, dengan obat *pretreatment* lain ( sebagai pembanding ) <sup>(12,17)</sup>, maupun dengan pelumpuh otot non depolarisasi lain <sup>(19,22)</sup>.

Midazolam adalah obat golongan benzodiazepin dengan potensi dua kali lipat diazepam dan saat ini merupakan obat yang paling sering digunakan dalam premedikasi <sup>(1,7)</sup>. Di Amerika Serikat pada tahun 1996 - 1997, lebih dari 75% premedikasi menggunakan midazolam <sup>(23)</sup>. Diazepam, generasi pendahulu midazolam, dua dasawarsa yang lalu telah digunakan setidaknya dalam 2 penelitian sebagai obat *pretreatment* pencegah fasikulasi dan mialgia dengan hasil cukup memuaskan yaitu mengurangi mialgia hingga sekitar 30 % <sup>(17,24,25,26)</sup>. Hal ini diduga karena efek relaksasi dan pengurangan tonus otot sebelum fasikulasi <sup>(24)</sup>. Midazolam sendiri, sejauh penelusuran kepustakaan oleh penulis, baru satu kali digunakan dalam suatu penelitian yang menyimpulkan bahwa midazolam tidak bermanfaat

dalam mencegah mialgia, kenaikan kadar mioglobin dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah <sup>(10)</sup>.

## **I.B. PERUMUSAN MASALAH**

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah *pretreatment* midazolam atau atrakurium dapat mengurangi kejadian fasikulasi dan mialgia serta kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat pemberian suksinilkolin.

## **I.C. TUJUAN PENELITIAN**

### **I.C.1. Tujuan Umum**

Mencari bukti objektif apakah *pretreatment* midazolam 0,03 mg/kgBB atau atrakurium 0,05 mg/kgBB dapat mengurangi kejadian fasikulasi dan mialgia serta kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat pemberian suksinilkolin.

### **I.C.2. Tujuan Khusus**

1. Menilai fasikulasi akibat pemberian suksinilkolin berdasarkan skor yang baku.
2. Menilai mialgia pasca operasi akibat pemberian suksinilkolin berdasarkan skor yang baku.
3. Mengukur kadar kreatin fosfokinase sebelum dan sesudah perlakuan / pemberian suksinilkolin serta menilai tingkat perubahannya.
4. Menganalisis perbedaan skor fasikulasi, skor mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah antara kelompok kontrol, kelompok yang mendapat midazolam dan kelompok yang mendapat atrakurium.

5. Menganalisis hubungan antara skor fasikulasi, skor mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah.

#### I.D. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan bahwa *pretreatment* dengan atrakurium 0,05 mg/kgBB atau midazolam 0,03 mg/kgBB benar-benar bermanfaat untuk mengurangi kejadian fasikulasi dan mialgia serta kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat pemberian suksinilkolin. Apabila hasil penelitian ini dapat pula membuktikan bahwa midazolam setara atau setidaknya mendekati efektivitas atrakurium dalam mengurangi fasikulasi dan mialgia maka penderita yang telah mendapat premedikasi midazolam menjelang operasi, terutama pada operasi singkat, tidak perlu lagi mendapat prekurarisasi dengan obat pelumpuh otot non depolarisasi.

## BAB II

### DASAR TEORI

#### II.A. TINJAUAN PUSTAKA

##### II.A.1. Fasikulasi dan Mialgia Akibat Suksinilkolin

Suksinilkolin adalah obat pelumpuh otot golongan depolarisasi, dimana efek blokade neuromuskular terutama dicapai dengan cara menimbulkan desensitisasi reseptor postsinaptik ( depolarisasi *end-plate* ) <sup>(7,27,28)</sup>. Aksi awal obat ini ditandai dengan suatu efek mirip asetilkolin dan dikenal sebagai blok fase I, kemudian diikuti kebocoran  $K^+$  dari dalam sel dan menyebabkan kenaikan kadar kalium darah <sup>(5,7,27)</sup>. Efek depolarisasi ini pada otot secara khas memperlihatkan aksi bifasik, yaitu suatu kontraksi pada awalnya kemudian diikuti relaksasi yang berlangsung selama beberapa menit <sup>(28)</sup>. Penggunaan utama adalah untuk fasilitas intubasi trakhea, diberikan setelah agen induksi anestesi dengan dosis 1 – 2 mg/kgBB <sup>(5,20,27)</sup>. Suksinilkolin merupakan satu-satunya pelumpuh otot dengan mula kerja sangat cepat ( 1 – 1,5 menit ) dan lama kerja juga singkat ( 3 – 10 menit ) <sup>(1,7,27,29)</sup>. Keuntungan ini menyebabkan suksinilkolin diindikasikan pada anestesi emergensi ( lambung penuh) dan anestesi ambulatori / rawat jalan serta memungkinkan diakhirinya anestesi dengan cepat apabila ternyata terjadi masalah dalam pengelolaan jalan nafas ( pada pasien dengan prediksi kesulitan intubasi ) <sup>(2,3,5,27)</sup>.

Pemberian bolus suksinilkolin biasanya diikuti dengan gerakan otot skeletal tak terkoordinasi yang kadang terlihat seperti kontraksi kasar, terutama pada pasien dewasa <sup>(5,27,28)</sup>. Mekanisme timbulnya efek samping ini diduga akibat depolarisasi ujung saraf karena aksi suksinilkolin pada reseptor presinaptik saat awal blok fase I <sup>(5,27,28)</sup>. Aksi ini menimbulkan bangkitan antidromik ( *backward* ) pada saraf yang memicu timbulnya

potensial aksi pada seluruh cabang yang menginervasi unit motorik <sup>(27,28)</sup>. Kontraksi eksitasi otot skeletal yang dikenal sebagai fasikulasi ini kemudian akan menyebabkan efek samping tidak diharapkan berikutnya seperti kenaikan tekanan intragastrik, intrakranial dan intraokuler <sup>(30)</sup>.

Berdasarkan suatu studi topografi, otot-otot skeletal yang terlibat dalam fasikulasi dapat dibagi menjadi tiga kelompok :

- a. Kelompok otot yang sensitif suksinilkolin ( 98-100% mengalami fasikulasi ), yaitu biseps brakhii, deltoid, ibu jari, gastroknemius, fleksor digiti brevis, otot mata.
- b. Kelompok otot yang resisten suksinilkolin ( 0 – 10% mengalami fasikulasi ), yaitu obliqua eksternal, pektoralis mayor, rektus abdominis, latisimus dorsi dan rektus femoris.
- c. Kelompok otot intermediet ( 50 – 63% mengalami fasikulasi ), yaitu triseps brakhii, trapesius, biseps femoris dan tibialis anterior <sup>(31)</sup>.

Derajat fasikulasi otot skeletal dapat diukur secara kuantitatif menggunakan sistem skor empat poin yang diperkenalkan oleh Mingus dkk, yaitu :

- 0 = tidak ada fasikulasi yang terlihat.
- 1 ( ringan ) = gerakan halus ujung jari atau otot wajah.
- 2 ( sedang ) = fasikulasi minimal pada tubuh ( *trunk* ) atau ekstremitas.
- 3 ( berat ) = fasikulasi nyata / hebat pada tubuh ( *trunk* ) dan atau ekstremitas <sup>(4,8,12,14)</sup>.

Efek samping pemberian suksinilkolin yang sering dikeluhkan oleh pasien adalah timbulnya mialgia pada 24 – 48 jam pasca operasi <sup>(1,27,30)</sup>. Angka kejadiannya cukup tinggi, yaitu mencapai 89 % <sup>(7,13,15)</sup>. Mekanisme timbulnya nyeri otot pasca pemberian suksinilkolin belum jelas, namun ada beberapa teori pernah diajukan mulai dari perubahan pada *muscle spindle* yang ireversibel, produksi asam laktat, pergeseran kalium, ketidakseimbangan elektrolit ( terutama kalsium ) hingga teori yang paling banyak dianut sebelumnya yaitu

koyaknya jaringan penyangga serabut otot akibat kontraksi yang tidak sinkron <sup>(1,5,7,32)</sup>. Teori terakhir tersebut kemudian tidak terbukti karena banyak penelitian menemukan bahwa ternyata tidak ada korelasi antara fasikulasi ( frekuensi dan derajat ) dengan kejadian mialgia pasca suksinilkolin <sup>(8,12,16)</sup>.

Beberapa hal yang dapat mempengaruhi timbulnya mialgia pasca suksinilkolin yaitu :

1. Umur.

Pasien dewasa muda lebih sering mengalami mialgia ini dibandingkan anak-anak atau usia lanjut <sup>(7,14,15,18)</sup>.

2. Jenis kelamin.

Wanita lebih sering mengalami mialgia dibandingkan laki-laki <sup>(11,14,15)</sup>.

3. Dosis suksinilkolin.

Suksinilkolin dosis 1,5 mg/kgBB menghasilkan kondisi intubasi lebih baik namun lebih sering menimbulkan mialgia daripada dosis 0,5 mg/kgBB atau 3 mg/kgBB <sup>(33,34)</sup>.

4. Latihan fisik.

Pasien yang sebelumnya menjalani latihan fisik / rutin terlatih lebih jarang mengalami mialgia. <sup>(14,30)</sup>.

5. Kehamilan.

Wanita hamil lebih jarang mengalami mialgia <sup>(1,35)</sup>.

6. Merokok.

Perokok lebih jarang mengalami mialgia <sup>(36)</sup>.

Berdasarkan jawaban 218 pasien suatu penelitian ( 52% ) yang mengeluh mengalami mialgia akibat suksinilkolin, nyeri otot yang dirasakan paling banyak berturut-turut berlokasi pada leher (54%), dada (28%), bahu (17%), punggung (16%) dan anggota tubuh (6%) <sup>(31)</sup>.



Beberapa penelitian mialgia akibat suksinilkolin menggunakan penilaian skor empat poin, yaitu yang diperkenalkan oleh White, sebagai berikut :

- 0 = tidak ada nyeri
- 1 ( ringan ) = keluhan nyeri pada satu lokasi, tidak menyebabkan *disability*
- 2 (sedang ) = keluhan nyeri pada lebih dari satu lokasi, tidak ada *disability*
- 3 ( berat ) = keluhan nyeri pada lebih dari satu lokasi dan menyebabkan *disability*.

Contoh *disability* : tak mampu bangun dari tempat tidur atau menggerakkan kepala <sup>(8,9,12,15)</sup>.

Berbagai metode dan jenis obat telah diteliti sebagai regimen *pretreatment* untuk mencegah atau mengurangi timbulnya fasikulasi dan mialgia akibat pemberian suksinilkolin, diantaranya adalah :

a. Golongan NSAID.

Aspirin dan diklofenak pernah diteliti dan cukup memuaskan sebagai *pretreatment* mialgia namun kurang bermakna untuk mencegah fasikulasi, sementara ketorolak kurang bermakna untuk mencegah / mengurangi keduanya. NSAID berfungsi menekan prostaglandin yang diduga memicu *uptake* kalsium kedalam sel otot skelet dan menimbulkan nyeri <sup>(9,16,37,38)</sup>.

b. Preparat kalsium.

Kalsium khlorida dan kalsium glukonat dapat mengurangi kejadian mialgia. Kalsium mencegah pergeseran elektrolit melewati membran sel otot ( stabilisasi membran ) sehingga tidak terjadi kenaikan kadar kalium dan penurunan kadar kalsium yang diduga menyebabkan mialgia <sup>(9,39)</sup>.

c. Preparat magnesium.

Magnesium sulfat dapat mengurangi fasikulasi namun kurang bermanfaat dalam mengurangi mialgia. Magnesium dapat mencegah kenaikan kadar kalium dengan cara berkompetisi dengan kalsium pada saluran kalium membran otot <sup>(4)</sup>.

d. Klorpromazin.

Klorpromazin terbukti dapat menurunkan kejadian mialgia karena menghambat fosfolipase seluler, terutama fosfolipase A2 (PLA2), yang muncul pada awal kerusakan otot. PLA2 akan menimbulkan degradasi fosfolipid membran serta pelepasan lisofosfolipid dan asam lemak bebas yang diduga menyebabkan nyeri <sup>(9,40)</sup>.

e. Vitamin.

Vitamin C dan vitamin E ternyata juga bisa digunakan untuk mengurangi kejadian mialgia. Kedua antioksidan ini bermanfaat karena radikal bebas turut terlibat dalam proses fosfolipase seluler pada awal kerusakan otot <sup>(5,9,41)</sup>.

f. Dantrolen.

Dantrolen juga direkomendasikan untuk mengurangi mialgia karena efeknya mencegah kenaikan kadar kalium darah <sup>(5,30)</sup>.

g. Obat anestesi lokal.

Lidokain dan prokain sering digunakan dalam penelitian mialgia atas dasar efek stabilisasi membran dan hasilnya cukup memuaskan, sehingga beberapa buku teks merekomendasikan lidokain untuk mengurangi kejadian mialgia, namun kurang baik untuk mencegah fasikulasi <sup>(12,27,29,30)</sup>.

h. Benzodiazepin.

Diazepam telah lama teruji untuk mengurangi fasikulasi dan mialgia akibat suksinilkolin, sehingga beberapa buku teks dan jurnal menganjurkan *pretreatment* diazepam untuk

mencegah dan mengurangi fasikulasi dan mialgia akibat suksinilkolin. Teori yang mencoba menjelaskan mekanismenya akan dijelaskan kemudian <sup>(25,26,29,30)</sup>.

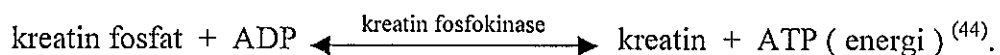
i. Pelumpuh otot non depolarisasi.

Fasikulasi dapat dicegah secara efektif oleh dosis kecil pelumpuh otot non depolarisasi yang akan memblok reseptor presinaptik dan menekan bangkitan repetitif oleh suksinilkolin, tanpa mempengaruhi aksi postsinaptik <sup>(13,27,42)</sup>.

## II.A.2. Kreatin fosfokinase darah

Penanda biokimia utama terjadinya kerusakan otot skeletal selain mioglobin adalah kreatin fosfokinase (CPK) <sup>(6,7,10,11)</sup>. Kadar puncak kreatin fosfokinase dalam darah berkaitan dengan keadaan fasikulasi dan mialgia tercapai pada 24 jam setelah pemberian suksinilkolin sementara mioglobin tercapai setelah 20 menit <sup>(8,10,43)</sup>.

Kreatin fosfat merupakan sediaan energi yang sangat banyak terdapat dalam otot. Kreatin fosfat ini bila dihidrolisa dengan bantuan enzim kreatin fosfokinase akan menghasilkan kreatin dan fosfat disertai energi yang banyak. Reaksi kimianya adalah :



Fasikulasi membutuhkan banyak kreatin fosfat dan enzim kreatin fosfokinase agar tersedia banyak ATP dan energi untuk mempertahankan kontraksi otot secara terus-menerus <sup>(45)</sup>.

Struktur kreatin fosfokinase terdiri dari 2 monomer yaitu tipe M yang banyak terdapat pada otot dan tipe B pada jaringan saraf <sup>(46)</sup>. Kombinasi kedua monomer tersebut disebut sebagai isoenzim. Isoenzim kreatin fosfokinase ada 3 macam, yaitu :

- 1) CK-MM dari otot skeletal
- 2) CK-BB dari otak
- 3) CK-MB dari otot jantung <sup>(46,47)</sup>.

CK-BB sangat kecil mempengaruhi kreatin fosfokinase total, bahkan pada kerusakan otak berat sekalipun kenaikan kreatin fosfokinase total dalam darah tidak nyata terlihat <sup>(46)</sup>. Otot jantung terdiri dari sebagian besar CK-MM dan kurang dari 15% CK-MB sementara otot skeletal terutama CK-MM dan hanya 1% CK-MB <sup>(47)</sup>. Gangguan otot skelet biasanya berkaitan dengan kadar kreatin fosfokinase yang ekstrim tinggi ( lebih dari 30000 U/L ) sementara pada infark miokard akut meningkat tidak lebih dari 5000 U/L, sehingga pada kenaikan kreatin fosfokinase total dalam serum baru diarahkan pada proses infark miokard apabila terbukti tidak ada gangguan muskuloskeletal <sup>(47)</sup>.

Selain karena gangguan muskuloskeletal dan miokard, kadar kreatin fosfokinase total dalam serum dapat meningkat pada keadaan hipotiroidisme, injeksi intramuskular, kejang, latihan fisik berat, keganasan, miopati alkoholik, trauma, luka bakar dan operasi <sup>(44,46)</sup>. Kadar kreatin fosfokinase akan menurun dengan bertambahnya umur dan pada kehamilan <sup>(44)</sup>. Nilai normal kreatin fosfokinase serum adalah 45 – 370 U/L atau dalam konversi lain 0,8 – 1,2 mg/dl <sup>(48)</sup>.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar kreatin fosfokinase darah pada periode perioperatif diantaranya adalah :

1. Posisi penderita.

Kadar kreatin fosfokinase lebih meningkat pada posisi lateral dan litotomi daripada posisi terlentang ( supinasi ) <sup>(49)</sup>.

2. Hipertermia maligna.

Pada hipertermia maligna terjadi peningkatan yang nyata <sup>(43,46)</sup>.

3. Injeksi intramuskular.

Pemberian injeksi secara intramuskular lebih tinggi menyebabkan kenaikan kadar kreatin fosfokinase dibanding rute injeksi lainnya <sup>(44,46)</sup>.

4. Obat tertentu.

Suksinilkolin meningkatkan kadar kreatin fosfokinase, sementara klorpromasin dan vitamin E dapat mencegah kenaikan kadar enzim ini akibat suksinilkolin <sup>(9)</sup>.

5. Penyakit atau kelainan neuromuskular.

Penyakit atau kelainan neuromuskular seperti miositis, distrofi otot atau kejang ( pada epilepsi *grand mal* ) dapat meningkatkan kadar kreatin fosfokinase darah <sup>(46,47)</sup>.

6. Penyakit atau kelainan metabolik.

Kenaikan kadar kreatin fosfokinase dapat juga disebabkan oleh hipotiroidisme, hipertiroidisme, hipokalemia, defisiensi vitamin D, hipoparatiroidisme dan penyakit autoimun ( polimiositis, dermatomiositis ) <sup>(46,47)</sup>.

7. Latihan fisik / trauma.

Latihan fisik atau trauma sebelum operasi akan meningkatkan kadar kreatin fosfokinase. 5 hari setelah melakukan aktivitas fisik lebih berat dari aktivitas sehari-hari kadar kreatin fosfokinase akan berangsur normal <sup>(46,47,50)</sup>.

8. Lama dan jenis operasi.

Operasi yang lama akan menyebabkan kenaikan kadar kreatin fosfokinase. Jenis operasi atau tindakan medis tertentu ( misalnya defibrilasi, operasi kardiovaskuler dan ortopedi ) meningkatkan kadar kreatin fosfokinase lebih tinggi dibandingkan lainnya <sup>(43)</sup>.

### II.A.3. Atrakurium

Atrakurium adalah salah satu obat golongan pelumpuh otot non depolarisasi kerja sedang yang saat ini banyak digunakan <sup>(7)</sup>. Atrakurium memiliki beberapa keuntungan dibandingkan pelumpuh otot non depolarisasi kerja panjang ( pankuronium, galamin, dll ) yaitu lama kerja hanya sepertiga golongan kerja panjang ( 45 – 60 menit ), pemulihan 30% -

50% lebih cepat, efek kumulatif dan efek kardiovaskular minimal, sementara mula kerjanya hampir sama ( 3 – 5 menit ). Atrakurium mengalami degradasi spontan pada suhu dan pH tubuh normal dengan suatu reaksi *base-catalyzed* yang disebut eliminasi Hofmann, sedangkan jalur metabolisme kedua berupa hidrolisis ester. Metabolit primer kedua reaksi tersebut berupa laudanosin <sup>(6,7)</sup>. Eliminasi waktu paruh  $\pm$  22 menit. Tempat kerja atrakurium adalah reseptor kolinergik nikotinik, baik presinaptik maupun postsinaptik. Blokade neuromuskular juga timbul karena pengaruh langsung atrakurium terhadap pertukaran ion melalui saluran-saluran pada reseptor kolinergik nikotinik <sup>(7)</sup>.

Penggunaan atrakurium dosis kecil sebagai *pretreatment* fasikulasi telah dilakukan dalam beberapa penelitian sebelumnya dan mekanismenya telah dijelaskan diatas. Dosis yang paling sering digunakan untuk prekurarisasi ini adalah 0,05 mg/kgBB iv <sup>(12,20,21)</sup>. Dalam suatu penelitian diperoleh fakta bahwa interval waktu pemberian antara dosis kecil atrakurium dan suksinilkolin yang dibutuhkan untuk mencapai pencegahan fasikulasi 80% adalah 2,16 menit, sementara untuk mencapai 90% dibutuhkan waktu 3,24 menit <sup>(51)</sup>. Beberapa buku teks juga menganjurkan obat prekurarisasi diberikan 3 menit sebelum suksinilkolin <sup>(1,29,30)</sup>. Pemberian prekurarisasi dengan atrakurium ( dan pelumpuh otot non depolarisasi lain ) mengakibatkan perlambatan mula kerja dan penurunan kualitas ( kondisi intubasi ) blok neuromuskular oleh suksinilkolin, sehingga dosis suksinilkolin harus ditingkatkan 50% dari 1 mg/kgBB menjadi 1,5 mg/kgBB <sup>(6,30)</sup>. Prekurarisasi dengan pelumpuh otot non depolarisasi ( termasuk atrakurium ) ini terbukti lebih baik ( superior ) dibandingkan metode *pretreatment* dengan obat-obat lain sehingga menjadi semacam baku emas <sup>(10,12,13,27)</sup>.

#### II.A.4. Midazolam

Midazolam adalah obat golongan benzodiazepin yang larut air dan pertama kali disintesis oleh Fryer dan Walser tahun 1976 <sup>(52)</sup>. Mula kerjanya 2 menit ( iv ) hingga 15 menit ( oral dan im ) dengan durasi 2,5 jam, kira-kira dua kali lebih cepat dan singkat daripada diazepam. Eliminasi waktu paruh antara 1,5 – 5 jam sehingga termasuk golongan benzodiazepin kerja singkat <sup>(53)</sup>. Metabolisme utama di hepar berupa hidrosilasi dengan metabolit utama berupa *α-hydroxymethylmidazolam* yang tidak bermakna secara klinis dan diekskresi melalui ginjal <sup>(7,52,53)</sup>. Midazolam dua kali lebih poten daripada diazepam dimana 0,15 mg midazolam ekuivalen dengan 0,3 mg diazepam <sup>(7)</sup>. Midazolam saat ini lebih populer sebagai obat premedikasi dengan dosis yang biasa diberikan adalah 0,07 – 0,1 mg/kgBB im <sup>(7,52)</sup>. Pemberian pra induksi ( 0,02 – 0,04 mg/kgBB ) secara intravena biasa diberikan sebagai premedikasi atau sebagai *co-induction* bersama obat anestesi intravena lain. Dosis 0,03 mg/kgBB intravena terbukti tidak memperpanjang waktu keluar dari ruang pemulihan <sup>(54,55,56)</sup>

Golongan benzodiazepin, khususnya diazepam, telah lama digunakan sebagai *pretreatment* fasikulasi dan mialgia akibat suksinilkolin <sup>(27,29,30)</sup>. Dosis diazepam yang sering digunakan untuk keperluan ini adalah 0,05 mg/kgBB dengan hasil memuaskan, yaitu dapat mengurangi kejadian fasikulasi dan mialgia, tidak mempengaruhi kualitas dan durasi blok neuromuskuler suksinilkolin serta mengurangi kenaikan kadar kalium namun tidak mencegah kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah <sup>(25,29,30)</sup>.

Mekanisme kerja benzodiazepin dalam mengurangi kejadian fasikulasi dan terutama mialgia sebenarnya belum jelas. Beberapa peneliti mencoba mengemukakan suatu teori bahwa beberapa kemungkinan dibawah ini secara sendiri-sendiri atau bersama dapat menjelaskan mekanisme tersebut :

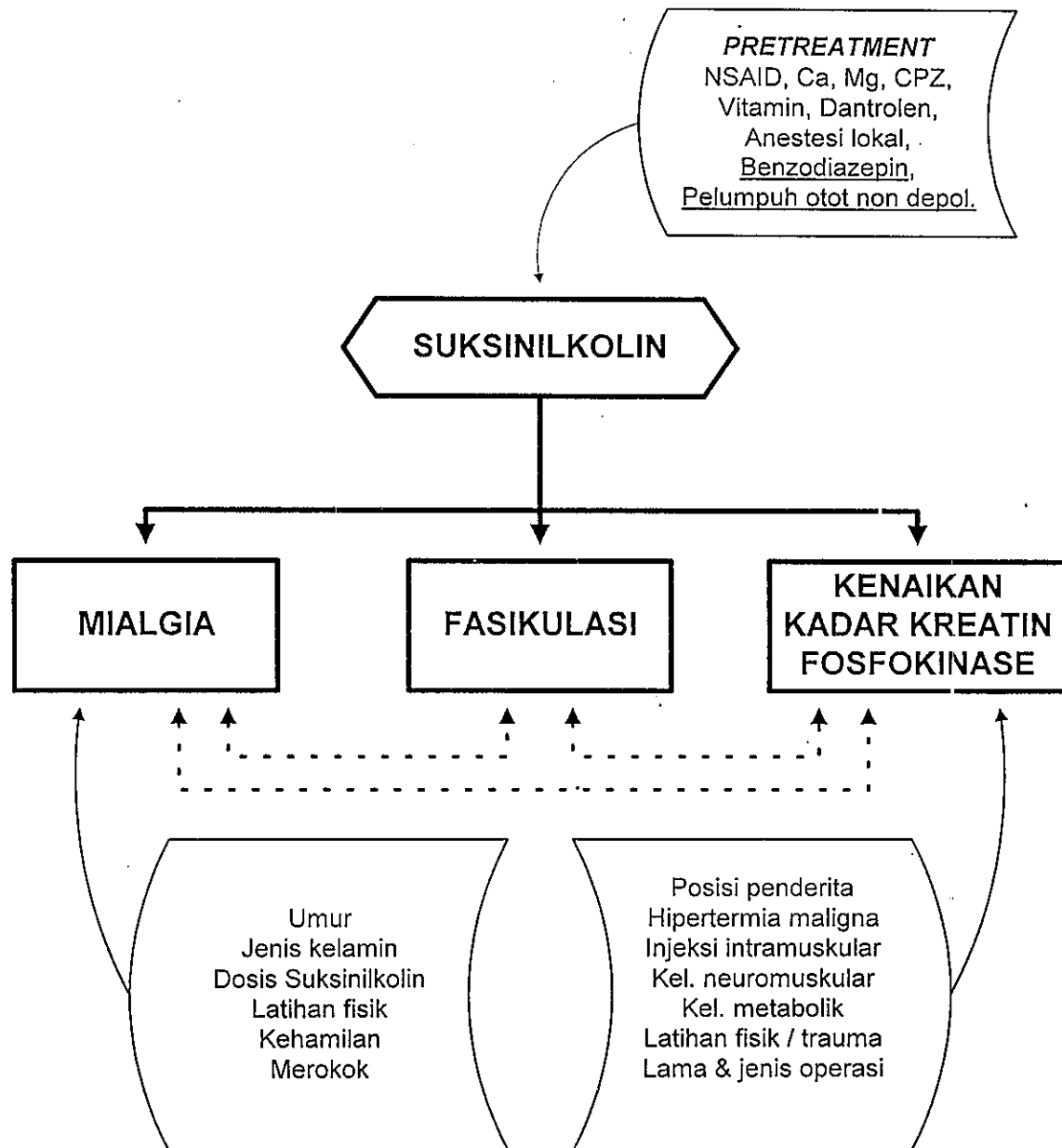
1. Efek potensiasi atau adiktif diazepam pada kerja pelumpuh otot non depolarisasi dan efek antagonis kerja suksinilkolin sehingga diduga diazepam memiliki aksi serupa-kurare dan membantu mengurangi frekuensi dan beratnya nyeri akibat suksinilkolin.
2. Kontraksi otot yang tidak sinkron menyebabkan nyeri otot. Tonus otot tersebut sebelumnya diduga turut mempengaruhi beratnya kontraksi tak sinkron dari serabut otot setelah pemberian suksinilkolin. Pemberian diazepam sebelumnya akan mengurangi tonus otot dan menghasilkan relaksasi otot sehingga membantu mengurangi mialgia yang ditimbulkan.
3. Berbagai efek diazepam terhadap ambang nyeri dan penentuan persepsi nyeri dapat memberikan kontribusi terhadap pengurangan kejadian nyeri otot akibat suksinilkolin <sup>(24)</sup>.

Suatu penelitian terhadap *myotube* otot membuktikan bahwa ternyata efek relaksasi otot oleh midazolam tidak hanya karena interaksi sentral dengan reseptor asam aminobutirat gamma (GABA), melainkan juga karena berinteraksi dengan saluran reseptor asetilkolin nikotinergik (nAChR) yang terbuka. Hal ini membuktikan bahwa di perifer midazolam juga berperan sebagai suatu *competitive blocker* pada konsentrasi  $10^{-6}$  M ( kadar yang lazim selama anestesia ) dan menghasilkan efek relaksasi otot <sup>(57)</sup>. Hasil penelitian ini dapat mendukung teori mekanisme kerja benzodiazepin dalam mengurangi kejadian fasikulasi dan mialgia.

Di lain pihak, suatu penelitian lain yang membandingkan pengaruh midazolam dengan alkuronium, lidokain dan *priming-dose* suksinilkolin terhadap pengurangan mialgia dan perubahan biokimia menyimpulkan bahwa midazolam, lidokain maupun *priming-dose* suksinilkolin ternyata tidak efektif / bermanfaat <sup>(10)</sup>. Hasil ini, terutama mengenai lidokain, tidak didukung hasil penelitian dan meta-analisis sesudahnya <sup>(12,17,26)</sup>.



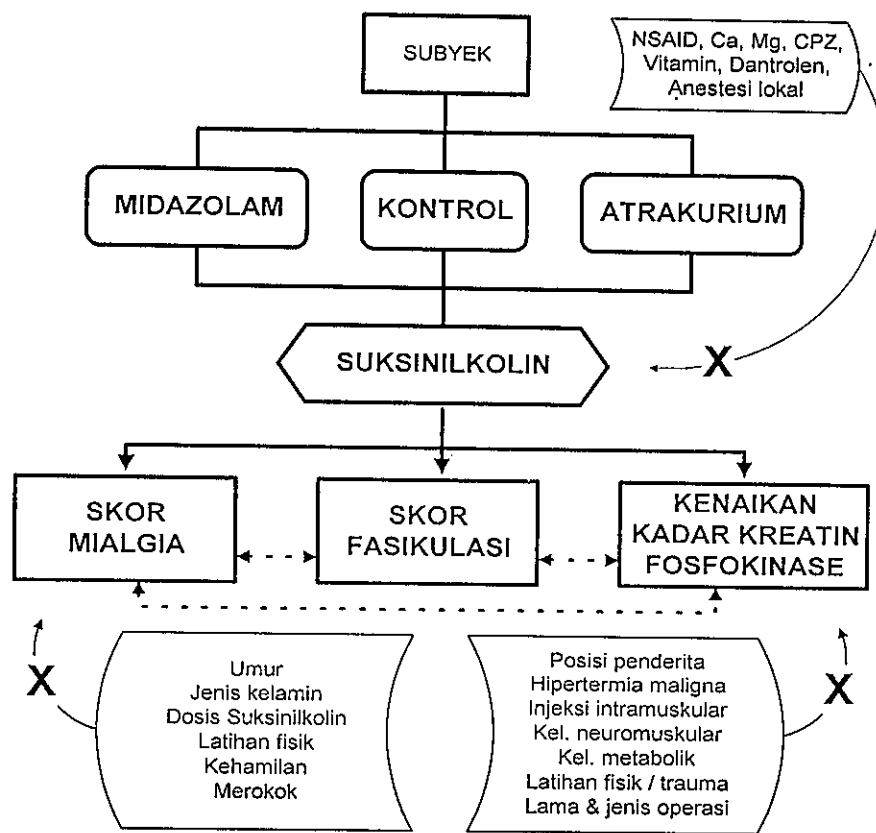
## II.B. KERANGKA TEORI



Keterangan :

↔ : Hubungan / korelasi masih belum jelas.

## II.C. KERANGKA KONSEP



## II.D. HIPOTESIS

1. Kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah 24 jam pasca operasi pada kelompok midazolam dan atrakurium adalah lebih rendah daripada kelompok kontrol.
2. Prosentase penderita dengan skor fasikulasi berat ( 3 ) pada kelompok midazolam dan atrakurium adalah lebih rendah daripada kelompok kontrol.
3. Prosentase penderita dengan skor mialgia berat ( 3 ) pada kelompok midazolam dan atrakurium adalah lebih rendah daripada kelompok kontrol.
4. Midazolam sama efektif dengan atrakurium dalam mengurangi fasikulasi, mialgia dan tingkat kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat pemberian suksinilkolin.

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### III.A. RUANG LINGKUP PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan dalam ruang lingkup anestesiologi.

#### III.B. JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinis tahap II fase 3 dan dirancang sebagai uji klinis acak tersamar ganda ( *double blind randomized controlled trial* ) yang membandingkan 3 kelompok penelitian, yaitu kelompok kontrol, kelompok midazolam dan kelompok atrakurium. Penelitian dilakukan dengan rancangan *pre test – post test control group design* untuk variabel kadar kreatin fosfokinase darah dan *post test only control group design* untuk variabel skor fasikulasi dan skor mialgia.

#### III.C. POPULASI DAN SAMPEL

1. Populasi target :

Penderita yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum.

2. Populasi terjangkau :

Penderita yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum di Instalasi Bedah Sentral RS Dr Kariadi Semarang.

3. Sampel :

Penderita yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum di Instalasi Bedah Sentral RS Dr Kariadi Semarang serta memenuhi kriteria inklusi, eksklusi dan *drop out*.

a. Kriteria Inklusi :

- Jenis kelamin laki-laki dan perempuan.
- Umur 16 – 40 tahun.
- BMI ( *Body Mass Index* ) 20 – 25 kg/m<sup>3</sup>.
- Status fisik ASA I – II.
- Tidak memiliki kelainan neuromuskular dan atau metabolik
- 5 hari sebelumnya tidak melakukan aktivitas lebih dari aktivitas harian.
- Bukan penderita trauma, operasi ortopedik atau kardiovaskular.
- Tidak sedang hamil dan tidak merokok.
- Tidak ada kontra indikasi penggunaan obat-obat penelitian.

b. Kriteria eksklusi :

- Operasi direncanakan lebih dari 2 jam.
- Mendapat injeksi intramuskular dalam 24 jam sebelum operasi.
- Mendapat obat jenis *pretreatment* lain 24 jam sebelum operasi.
- Posisi operasi direncanakan tidak telentang.

c. Kriteria *drop out* :

- Lama operasi ternyata lebih dari 2 jam.
- Penderita mengalami hipertermia maligna saat operasi.
- Mendapat injeksi intramuskular selama 24 jam pasca operasi.

4. Metode randomisasi :

Alokasi penderita untuk ketiga kelompok penelitian dilakukan secara randomisasi sederhana.

5. Besar sampel :

Untuk menghitung jumlah sampel penelitian digunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis beda rerata dua populasi, yaitu :

$$n_1 = n_2 = n_3 = \left[ \frac{(z\alpha + z\beta) s}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

$\alpha$  (tingkat kemaknaan) = 0,05 maka  $z\alpha = 1,960$  (tabel)

$\beta$  (power) = 0,9 maka  $z\beta = 1,282$  (tabel)

$s$  (simpang baku) = 24,86 (CPK prainduksi atrakurium penelitian pustaka no. 12)

$X_1 - X_2$  (perbedaan klinis) = 20,93 ( $\Delta$ CPK atrakurium penelitian pustaka no. 12)

$$\text{Jumlah sampel tiap kelompok} = \left[ \frac{(1,960 + 1,282) \times 24,86}{20,93} \right]^2 = 14,8225 \sim 15.$$

Jumlah sampel 3 kelompok = 45, dan dengan memperhitungkan faktor koreksi *drop out* (diperkirakan 10%) maka jumlah sampel keseluruhan :

$$\frac{45}{(1 - DO)^2} = \frac{45}{(1 - 0,1)^2} = \frac{45}{0,81} = 55,5556 \sim 56 \text{ orang.}$$

#### 6. Matching

Perkiraan terbatasnya jumlah sampel yang tersedia, apabila diperlukan, mengharuskan peneliti untuk menyeimbangkan beberapa variabel perancu yaitu jenis kelamin, umur dan jenis operasi dengan melakukan *matching*.

### III. D. VARIABEL PENELITIAN

1. Variabel Bebas :
- Tanpa *pretreatment* (NaCl 0,9 %)
  - *Pretreatment* midazolam
  - *Pretreatment* atrakurium

2. Variabel Terikat :
- Skor fasikulasi
  - Skor mialgia
  - Kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah
3. Variabel Perancu : Umur, jenis kelamin, dosis suksinilkolin, latihan fisik, kehamilan, merokok, obat *pretreatment* lain ( NSAID, kalsium, magnesium, klorpromazin, vitamin, dantrolen, anestesi lokal ), hipertermia maligna, injeksi intramuskular, kelainan neuromuskular, kelainan metabolik, trauma, posisi operasi, lama dan jenis operasi.

### III.E. METODE *BLINDING*

- Obat perlakuan dan kontrol ( ketiganya berwarna jernih / tidak berwarna ) diambil dengan semprit 2,5 cc sesuai dosis masing-masing dan diencerkan dengan NaCl 0,9% hingga volume 2,5 cc.
- Semprit tersebut kemudian dimasukkan dalam amplop tertutup dan diberi kode angka random.
- Obat perlakuan dan kontrol diinjeksikan oleh peneliti pembantu yang tidak terlibat dalam proses randomisasi dan analisis penelitian.
- Penilaian skor fasikulasi dan mialgia dilakukan oleh peneliti pembantu yang tidak terlibat dalam proses randomisasi dan analisis penelitian.

### III.F. BAHAN DAN CARA KERJA PENELITIAN

#### III.F.1. Alat yang digunakan :

- Semprit *disposable* 2,5 cc, 5 cc dan 10 cc

- *Stopwatch*
- Kateter intravena no. 18
- Infus set
- Amplop
- Monitor Siemens SC 7000 dengan pencatat waktu lama operasi
- Photometer 4010 ( Boehringer-Mannheim® ) untuk mengukur kadar kreatin fosfokinase darah

### III.F.2. Obat yang digunakan :

- Suksinilkolin 2 % ( Quelicin®, Abbott )
- Midazolam 0,1 % ( Dormicum®, Roche )
- Atrakurium 1% ( Tracrium®, Glaxo-Smith Kline )
- NaCl 0,9 % ( Otsuka )
- Sodium tiopental ( Pentothal®, Abbott )
- Tramadol 5 % ( Trunal DX®, Dexa Medica-Ferron )
- Enfluran ( Abbott ), O<sub>2</sub> dan N<sub>2</sub>O
- Sulfas atropin 0,25 mg / cc ( Ethica )
- Ketorolak 3 % ( Toradol®, Roche )

### III.F.3. Cara kerja :

- Subyek dipuasakan 6 jam sebelum operasi dan kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan NaCl 0,9 %.
- Sebelum dibawa ke ruang operasi ( di ruang perawatan ) subyek belum mendapat premedikasi ( premedikasi diberikan di kamar operasi ) dan tidak diperbolehkan mendapat injeksi intramuskular selama periode perioperatif.

- Pengambilan sampel darah vena daerah antebrachii lengan kontralateral infus dilakukan di ruang operasi untuk pemeriksaan kadar kreatin fosfokinase pra perlakuan.
- Semua subyek mendapat premedikasi sulfas atropin 0,5 mg intravena.
- Subyek mendapat preoksigenasi 3 l/menit dengan nasal prong selama 5 menit, kemudian tekanan darah dan laju nadi diukur serta dicatat.
- Subyek mendapat *pretreatment* masing-masing sesuai kelompok yang telah ditentukan secara random sebelumnya, yaitu NaCl 0,9% ( kelompok K ), atrakurium 0,05 mg/kgBB ( kelompok A ) dan midazolam 0,03 mg/kgBB ( kelompok M ). Obat yang telah dipersiapkan sebelumnya sesuai metode *blinding* disuntikkan secara intravena dalam 10 detik.
- 3 ( tiga ) menit kemudian pada semua subyek dilakukan induksi dengan sodium tiopental 2,5 % secara titrasi intravena ( 4 – 5 mg/kgBB ) dengan kecepatan 0,5 cc / detik.
- Setelah refleks bulu mata hilang segera diikuti pemberian suksinilkolin 1,5 mg/kgBB intravena dalam 10 detik.
- Evaluator / peneliti pembantu menilai fasikulasi yang timbul dengan menggunakan sistem skor yang telah ditentukan.
- Setelah kelumpuhan klinis tercapai dilakukan intubasi, kemudian tekanan darah dan laju nadi pasca intubasi diukur dan dicatat. Apabila terdapat perubahan tekanan darah atau laju nadi lebih dari 20 % dicatat pada kolom komplikasi lembar penelitian.
- Untuk analgetik selama anestesi diberikan tramadol 2 mg/kgBB intravena dan sebagai rumatan anestesi digunakan enfluran, O<sub>2</sub> : N<sub>2</sub>O ( 30% : 70% ) dan atrakurium hingga operasi selesai.



- Lama operasi dicatat dalam satuan menit dimulai saat insisi kulit pertama hingga jahitan kulit atau manipulasi terakhir oleh operator.
- Komplikasi dan penyulit yang timbul selama anestesi dicatat beserta tindakan antisipasi / terapi yang dilakukan : hipotensi dengan *loading* cairan kristaloid ( bila perlu dengan koloid dan vasokonstriktor efedrin ); bradikardia dengan sulfas atropin 0,5mg iv; takikardia dan disritmia bentuk lain dengan masase karotis dan antidisritmia selain golongan *pretreatment* ( lidokain & magnesium ); sedangkan bila timbul hipertermia maligna sampel dikeluarkan dari penelitian dan penderita dirawat / diterapi intensif pasca anestesi.
- Jalur intra vena tetap dipertahankan hingga 24 jam dengan cairan pemeliharaan dan untuk analgetik pasca operasi diberikan tramadol intravena setiap 8 jam ( 2 mg/kgBB diencerkan ).
- Apabila subyek tidak dikeluarkan dari penelitian ( sesuai kriteria *drop out* ) maka 24 jam setelah operasi evaluator / peneliti pembantu melakukan penilaian kejadian dan derajat mialgia sesuai sistem skor yang ditentukan serta mengambil darah vena kubiti lengan kontralateral infus untuk pemeriksaan kadar kreatin fosfokinase pasca perlakuan.
- Mialgia yang timbul diterapi dengan analgesia multimodal ( tramadol 2 mg/kgBB/8jam iv dan ketorolak 30 mg/6 jam iv ) hingga keluhan berkurang / hilang.

### III.G. ETIKA PENELITIAN

Setelah diberi penjelasan mengenai hal-hal yang berhubungan dengan prosedur yang akan dijalani, semua subyek penelitian akan diminta persetujuannya ( *informed consent* ) secara tertulis sebelum penelitian.

### III.H. ANALISA DATA

Data yang terkumpul akan dikoding, ditabulasi dan dimasukkan sebagai data komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis menggunakan program SPSS 10.0.

Pada analisis deskriptif, data yang berskala kategorial ( jenis kelamin, jenis operasi, tingkat pendidikan, skor fasikulasi dan skor mialgia ) akan dinyatakan dalam bentuk frekuensi dan prosentase, sedangkan data yang berskala kontinyu / numerik ( umur, lama operasi, kadar kreatin fosfokinase sebelum perlakuan dan perbedaan kadar kreatin fosokinase ) akan dinyatakan dalam bentuk rerata dan simpang baku.

Uji hipotesis untuk perbedaan ( delta ) kadar kreatin fosfokinase sebelum dan 24 jam pasca operasi menggunakan uji ANOVA karena meliputi 3 kelompok penelitian yang diikuti uji Post hoc Bonferroni. Uji hipotesis untuk perbandingan skor fasikulasi dan skor mialgia menggunakan uji  $X^2$  yang dipertajam dengan uji non-parametrik Wilcoxon Signed Ranks. Untuk mengetahui korelasi antara skor fasikulasi, skor mialgia dan perubahan kadar kreatin fosfokinase digunakan uji korelasi dari Spearman.

Derajat kemaknaan adalah apabila  $p \leq 0,05$  ( p dua ekor ) dengan interval kepercayaan 95 % dan *power* 90 %.

### III.I. DEFINISI OPERASIONAL

1. Suksinilkolin : larutan suksinilkolin 2% ( Quelicin®, Abbott ) dengan dosis 1,5 mg/kgBB, diambil dengan semprit 5 cc.
2. *Pretreatment* : pemberian medikamentosa sebelum injeksi suksinilkolin dengan tujuan mengurangi efek samping suksinilkolin, terutama fasikulasi dan mialgia.

3. Midazolam ( kelompok midazolam ) : larutan midazolam 0,1% ( Dormicum®, Roche ) dengan dosis 0,03 mg/kgBB, diambil dengan semprit 2,5 cc dan diencerkan dengan NaCl 0,9% hingga 2,5 cc.
4. Atrakurium ( kelompok atrakurium ) : larutan dasar atrakurium 0,2% ( 2 mg/cc ) dibuat terlebih dahulu dengan mengambil 1 cc atrakurium 1% ( Tracrium®, Glaxo-Smith Kline ) dalam spuit 5 cc kemudian diencerkan dengan NaCl 0,9 % hingga 5 cc. Dosis *pretreatment* 0,05 mg/kgBB diambil dengan semprit 2,5 cc dari larutan dasar 0,2% tersebut dan diencerkan dengan NaCl 0,9% hingga 2,5 cc.
5. NaCl 0,9% ( kelompok kontrol ) : larutan NaCl 0,9% ( Otsuka ), diambil dengan semprit 2,5 cc sebanyak 2,5 cc.
6. Tiopental : larutan sodium tiopental ( Pentothal®, Abbott ) dibuat larutan 2,5%, diambil dengan semprit 10 cc sebanyak kebutuhan ( dosis titrasi 4 – 5 mg/kgBB ).
7. Fasikulasi : kontraksi otot skeletal yang cepat, terus menerus dan tidak sinkron akibat pemberian suksinilkolin sebelum timbul kelumpuhan menyeluruh. Diawali dari kening, kelopak mata, muka, otot pengunyah, bahu, dada, perut, tangan, kaki dan terakhir diafragma.

Penilaian fasikulasi menggunakan skor dari Mingus dkk, yaitu :

0 = tidak ada fasikulasi yang terlihat.

1 ( ringan ) = gerakan halus ujung jari atau otot wajah.

2 ( sedang ) = fasikulasi minimal pada tubuh ( *trunk* ) atau ekstremitas.

3 ( berat ) = fasikulasi nyata / hebat pada tubuh ( *trunk* ) dan atau ekstremitas.

8. Mialgia : nyeri otot akibat pemberian suksinilkolin yang timbul antara 24 – 48 jam setelah operasi.

Penilaian mialgia menggunakan skor White, yaitu :

0 = tidak ada nyeri

1 ( ringan ) = keluhan nyeri pada satu lokasi, tidak menyebabkan *disability*

2 (sedang ) = keluhan nyeri pada lebih dari satu lokasi, tidak ada *disability*

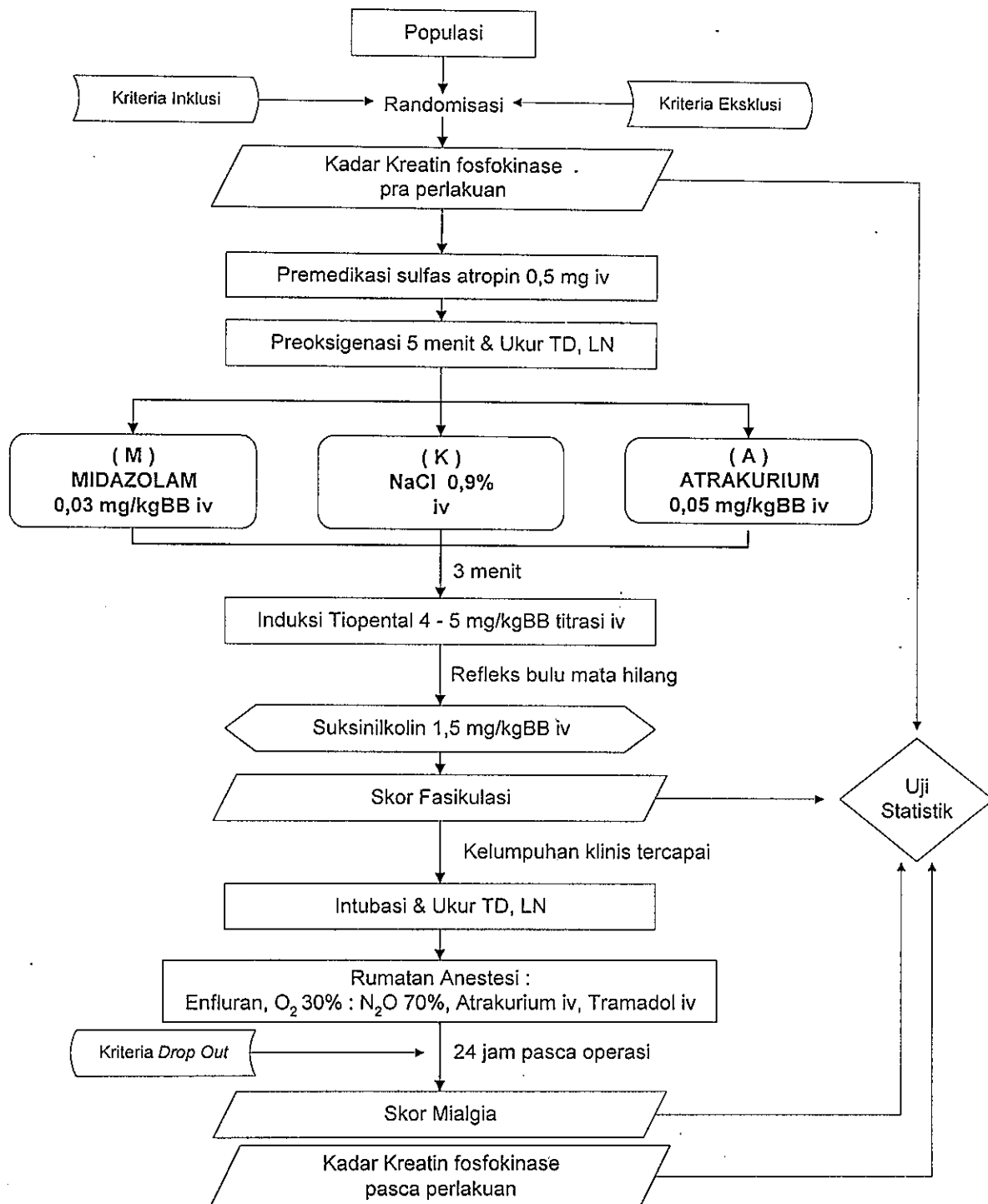
3 ( berat ) = keluhan nyeri pada lebih dari satu lokasi dan menyebabkan *disability*.

Contoh *disability* : tak mampu bangun dari tempat tidur atau menggerakkan kepala.

Pembagian lokasi mialgia ini adalah leher, dada, bahu, punggung dan anggota tubuh.

9. Kreatin fosfokinase : kadar kreatin fosfokinase darah ( sampel darah EDTA 5 cc ) diukur dua kali ( sebelum perlakuan dan 24 jam setelah perlakuan ) di Instalasi Laboratorium Sentral RS Dr Kariadi Semarang menggunakan metode fotometrik manual, dengan nilai normal 22 sampai 198 U/L pada suhu 25°C – 37°C ( Photometer 4010, Boehringer-Mannheim® ).
10. Kriteria inklusi 5 hari sebelumnya tidak melakukan aktivitas lebih dari aktivitas harian : dalam interval waktu 5 hari sebelum operasi subyek penelitian tidak melakukan kegiatan yang melebihi aktivitas / pekerjaan sehari-hari. Sebagai contoh seorang kuli bangunan yang 3 hari sebelum operasi libur kerja karena ikut serta dalam pertandingan voli dapat disertakan dalam penelitian, sebaliknya bila subyek seorang karyawan kantor yang jarang berolahraga terlibat hal yang sama maka subyek tersebut tidak bisa disertakan dalam penelitian ini. Informasi ini diperoleh melalui anamnesa yang teliti.
11. Tekanan darah ( TD ) dan laju nadi ( LN ) : diukur dua kali, yaitu pada saat preoksigenasi dan pasca intubasi kemudian dicatat tersendiri; dianggap bermakna secara klinis apabila terjadi perubahan lebih dari 20%.

### III.J. ALUR PENELITIAN



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian pengaruh *pretreatment* midazolam atau atrakurium terhadap fasikulasi, mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat suksinilkolin pada 56 orang penderita dengan status fisik ASA I-II yang dibagi menjadi 3 kelompok, masing-masing 19 orang penderita kelompok midazolam ( M ) yang mendapat *pretreatment* midazolam 0,03 mg/kgBB, 19 orang penderita kelompok atrakurium ( A ) yang mendapat *pretreatment* atrakurium 0,05 mg/kgBB dan 18 orang penderita kelompok kontrol ( K ) yang tidak mendapat *pretreatment* ( diberi NaCl 0,9% ). Dua orang penderita dikeluarkan dari penelitian, yaitu satu orang dari kelompok midazolam karena lama operasi lebih dari 120 menit ( operasi polipektomi + CWL ) dan satu orang dari kelompok atrakurium karena pulang dari rumah sakit sebelum 24 jam pasca operasi ( operasi Medis Operasi Wanita / MOW ).

#### IV.A. KARAKTERISTIK PENDERITA

Data-data karakteristik demografi ( umur, jenis kelamin dan tingkat pendidikan ), kadar kreatin fosfokinase pra perlakuan, lama operasi dan jenis operasi dapat dilihat pada tabel-tabel berikut :

**Tabel 1.** Karakteristik penderita kelompok midazolam, atrakurium dan kontrol

Variabel	Kel. Midazolam ( n = 18 )	Kel. Atrakurium ( n = 18 )	Kel. Kontrol ( n = 18 )	<i>p</i>
Umur ( tahun )	28,72 (SB 8,42)	28,44 (SB 7,50)	29,00 (SB 7,81 )	0,978*
Jenis Kelamin :				
Laki-laki	4 ( 22,2% )	4 ( 22,2% )	4 ( 22,2% )	1,000**
Perempuan	14 ( 77,8% )	14 ( 77,8% )	14 ( 77,8% )	

**Tingkat Pendidikan :**

Tak tamat SD	1 ( 5,6% )	0 ( 0% )	0 ( 0% )	
Tamat SD	3 ( 16,7% )	5 ( 27,8% )	5 ( 27,8 % )	
Tamat SLTP	6 ( 33,3% )	5 ( 27,8% )	6 ( 33,3% )	0,662**
Tamat SLTA	6 ( 33,3% )	5 ( 27,8% )	7 ( 38,9% )	
Tamat PT	2 ( 11,1% )	3 ( 16,7% )	0 ( 0% )	
<b>Kadar CPK Awal</b>	<b>46,22 (SB 27,66)</b>	<b>49,83 (SB 28,45)</b>	<b>67,56 (SB 86,01)</b>	<b>0,462*</b>

\*<sup>)</sup> uji Anova = berbeda tak bermakna ; \*\*<sup>)</sup> uji Kai kuadrat = berbeda tak bermakna

**Tabel 2. Lama dan jenis operasi kelompok midazolam, atrakurium dan kontrol**

Variabel	Kel. Midazolam ( n = 18 )	Kel. Atrakurium ( n = 18 )	Kel. Kontrol ( n = 18 )	<i>p</i>
<b>Lama Operasi ( menit )</b>	<b>52,00 (SB 24,22)</b>	<b>52,22 (SB 32,67)</b>	<b>56,72 (SB 22,85 )</b>	<b>0,839*</b>
<b>Jenis Operasi :</b>				
THT	5 ( 27,8% )	6 ( 33,3% )	5 ( 27,8% )	
Eksisi Biopsi FAM	5 ( 27,8% )	5 ( 27,8% )	6 ( 33,3% )	
Ginekologi	4 ( 22,2% )	2 ( 11,1% )	3 ( 16,7% )	0,992**
MOW	2 ( 11,1% )	3 ( 16,7% )	3 ( 16,7% )	
Digestif	2 ( 11,1% )	2 ( 11,1% )	1 ( 5,6% )	

\*<sup>)</sup> uji Anova = berbeda tak bermakna ; \*\*<sup>)</sup> uji Kai kuadrat = berbeda tak bermakna

Jenis operasi yang termasuk THT adalah tonsilektomi, polipektomi, etmoidektomi dan CWL; jenis operasi ginekologi meliputi ooforektomi, miomektomi dan kistektomi sedangkan jenis operasi digestif meliputi apendiktomi dan herniorafi.

Dari data karakteristik penderita tersebut terlihat adanya perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) pada seluruh variabel di ketiga kelompok penelitian.

#### IV. B. SKOR FASIKULASI

Data hasil penilaian skor fasikulasi dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3.** Skor fasikulasi kelompok midazolam, atrakurium dan kontrol

Skor Fasikulasi	Kel. Midazolam	Kel. Atrakurium	Kel. Kontrol	<i>p</i>
0 ( tak ada )	0 ( 0,0 %)	13 ( 72,2 %)	0 ( 0,0 %)	0,000**
1 ( ringan )	9 ( 50,0 %)	5 ( 27,8 %)	4 ( 22,2 %)	
2 ( sedang )	3 ( 16,7 %)	0 ( 0,0 %)	6 ( 33,3 %)	
3 ( berat )	6 ( 33,3 %)	0 ( 0,0 %)	8 ( 44,4 %)	
<b>Jumlah</b>	<b>18 ( 100,0 %)</b>	<b>18 ( 100,0 %)</b>	<b>18 ( 100,0 %)</b>	

\*\* ) uji Kai kuadrat = berbeda bermakna

Pada tabel 3 terlihat prosentase skor fasikulasi berat kelompok atrakurium dan midazolam lebih rendah daripada kelompok kontrol. Uji kai kuadrat terhadap perbedaan skor fasikulasi antara ketiga kelompok menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (  $p < 0,05$  ). Untuk mencari dimana letak perbedaannya, analisis dilanjutkan dengan uji Wilcoxon Signed Ranks ( non parametrik ) dengan hasil seperti terlihat pada tabel 4.

**Tabel 4.** Uji Wilcoxon Signed Ranks skor fasikulasi antar kelompok

Perbedaan Skor Fasikulasi	Kel. Atrakurium -- Kel. Midazolam	Kel. Kontrol -- Kel. Atrakurium	Kel. Kontrol -- Kel. Midazolam
<b>Z</b>	-3,464	-3,668	-1,536
<b><i>p</i> ( 2 ekor )</b>	0,001*	0,000*	0,125

\*) berbeda bermakna

Uji hipotesis ini menunjukkan bahwa meskipun prosentase skor fasikulasi berat kelompok atrakurium dan midazolam lebih rendah daripada kelompok kontrol, perbedaan ini hanya bermakna pada kelompok atrakurium, sedangkan pada kelompok midazolam secara statistik tidak bermakna. Perbedaan prosentase skor fasikulasi berat antara kelompok atrakurium dan midazolam secara statistik bermakna.



#### IV. C. SKOR MIALGIA

Data hasil pengukuran skor mialgia dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Skor mialgia kelompok midazolam, atrakurium dan kontrol

Skor Mialgia	Kel. Midazolam	Kel. Atrakurium	Kel. Kontrol	<i>p</i>
0 ( nihil )	10 ( 55,6 % )	10 ( 55,6 % )	0 ( 0,0 % )	0,000**
1 ( ringan )	6 ( 33,3 % )	8 ( 44,4 % )	6 ( 33,3 % )	
2 ( sedang )	2 ( 11,1 % )	0 ( 0,0 % )	8 ( 44,4 % )	
3 ( berat )	0 ( 0,0 % )	0 ( 0,0 % )	4 ( 22,2 % )	
<b>Jumlah</b>	<b>18 ( 100,0 % )</b>	<b>18 ( 100,0 % )</b>	<b>18 ( 100,0 % )</b>	

\*\* ) uji Kai kuadrat = berbeda bermakna

Pada tabel 5 terlihat bahwa prosentase skor mialgia berat pada kelompok atrakurium dan midazolam lebih rendah daripada kelompok kontrol. Uji kai kuadrat terhadap perbedaan skor mialgia antara ketiga kelompok penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (  $p < 0,05$  ). Untuk mencari dimana letak perbedaannya, analisis dilanjutkan dengan uji Wilcoxon Signed Ranks ( non parametrik ) dengan hasil seperti terlihat pada tabel 6.

Tabel 6. Uji Wilcoxon Signed Ranks skor mialgia antar kelompok

Perbedaan Skor Mialgia	Kel. Atrakurium -- Kel. Midazolam	Kel. Kontrol -- Kel. Atrakurium	Kel. Kontrol -- Kel. Midazolam
<b>Z</b>	-0,707	-3,720	-3,487
<b><i>p</i> ( 2 ekor )</b>	0,480	0,000*	0,000*

\* ) berbeda bermakna

Hasil uji hipotesis ini menunjukkan bahwa prosentase skor mialgia berat pada kelompok atrakurium dan midazolam lebih rendah secara amat bermakna daripada kelompok kontrol. Perbedaan prosentase skor mialgia berat antara kelompok atrakurium dan midazolam secara statistik tidak bermakna.

#### IV. D. KENAIKAN KADAR KREATIN FOSFOKINASE

Data hasil pengukuran kadar kreatin fosfokinase pra perlakuan, pasca perlakuan dan perbedaan ( kenaikan ) diantara pra dan pasca perlakuan dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Kadar kreatin fosfokinase kelompok midazolam, atrakurium dan kontrol

	Kel. Midazolam		Kel. Atrakurium		Kel. Kontrol		<i>P</i>
	Rerata	SB	Rerata	SB	Rerata	SB	
<i>CPK</i> pra perlakuan	46,22	27,66	49,83	28,45	67,55	86,01	0,462
<i>CPK</i> pasca perlakuan	97,00	53,07	80,56	70,56	182,00	141,36	0,006*
Perbedaan <i>CPK</i>	50,78	64,13	30,72	62,30	114,44	116,59	0,013*

\*). uji Anova = berbeda bermakna

Pada tabel 7 terlihat bahwa kenaikan kadar kreatin fosfokinase pada kelompok midazolam maupun atrakurium lebih rendah daripada kelompok kontrol. Uji Anova terhadap perbedaan kadar kreatin fosfokinase antara ketiga kelompok menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p = 0,013$ ) sehingga dilanjutkan dengan uji Post hoc Bonferroni seperti terlihat pada tabel 8.

Tabel 8. Uji Post hoc Bonferroni perbedaan kadar kreatin fosfokinase antar kelompok

Perbedaan	Kel. Atrakurium ---	Kel. Kontrol ---	Kel. Kontrol ---
Kadar CK	Kel. Midazolam	Kel. Atrakurium	Kel. Midazolam
Beda Rerata	20,06	83,72	63,67
<i>p</i> ( 2 ekor )	1,000	0,014*	0,086

\*). berbeda bermakna

Uji hipotesis ini menunjukkan bahwa perbedaan kenaikan ini pada kelompok atrakurium secara statistik bermakna, sedangkan pada kelompok midazolam tidak bermakna. Perbedaan kenaikan kadar kreatin fosfokinase antara kelompok atrakurium dan midazolam tidak bermakna secara statistik.

#### IV.E. KORELASI ANTARA FASIKULASI, MIALGIA DAN KENAIKAN KADAR KREATIN FOSFOKINASE DARAH

Untuk melihat korelasi antar variabel terikat, yaitu fasikulasi, mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah digunakan uji korelasi Spearman dengan hasil seperti terlihat pada tabel 9.

Tabel 9. Uji korelasi antara fasikulasi, mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase

	Spearman's rho	Fasikulasi	Mialgia	Delta CPK
Fasikulasi	Koefisien korelasi	1,000	0,239	0,247
	<i>p</i> ( 2 ekor )	.	0,081	0,071
Mialgia	Koefisien korelasi	0,239	1,000	0,334 <sup>^</sup>
	<i>p</i> ( 2 ekor )	0,081	.	0,013
Delta CPK	Koefisien korelasi	0,247	0,334 <sup>^</sup>	1,000
	<i>p</i> ( 2 ekor )	0,071	0,013	.

<sup>^</sup>) Korelasi bermakna pada tingkat 0,05 ( 2 ekor )

Dari tiga kemungkinan korelasi antara tiga variabel terikat fasikulasi, mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase pada penelitian ini ternyata hanya korelasi antara mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase saja yang bermakna secara statistik. Korelasi antara fasikulasi – mialgia dan fasikulasi – kenaikan kadar kreatin fosfokinase tidak cukup bermakna secara statistik.

#### IV. F. KOMPLIKASI DAN PENYULIT

Pada penelitian ini dua orang penderita mengalami spasme otot maseter pada saat akan dilakukan laringoskopi intubasi, satu orang dari kelompok midazolam dan satu orang dari kelompok kontrol. Komplikasi ini diatasi dengan cara tetap memberikan ventilasi lewat sungkup muka dan urutan protokol penelitian sedikit diubah dengan memberikan terlebih dahulu pelumpuh otot non depolarisasi ( atrakurium ) dosis relaksasi. Setelah spasme teratasi

dan kelompok klinis yang optimal tercapai baru dilakukan laringoskopi intubasi. Pada pengamatan ketat selama dan sesudah operasi serta hasil anamnesis ulang tidak ditemukan riwayat dan gejala tambahan lain yang mengarah pada terjadinya hipertermia maligna seperti gangguan otot, kenaikan suhu, takhidisritmia, keluar keringat berlebihan atau hipertensi. Kenaikan kadar kreatin fosfokinase setelah 24 jam pada kedua penderita tersebut dua lebih tinggi dari rerata kelompok, yaitu 315 ( rerata kel. kontrol 114,44 ) dan 107 ( rerata kel. midazolam 50,78 ). Skor fasikulasi kedua penderita tersebut adalah 1 ( kel. kontrol ) dan 2 ( kel. midazolam ), sedangkan skor mialgia 3 ( kel. kontrol ) dan 1 ( kel. midazolam ). Pada satu penderita lain dari kelompok kontrol harus dilakukan intubasi ulang karena ada kebocoran balon pipa endotrakhea. Ketiganya tidak dikeluarkan dari penelitian.

Data hemodinamik penderita dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 10. Data hemodinamik kelompok midazolam, atrakurium dan kontrol

Variabel	Kelompok M ( n = 18 )	Kelompok A ( n = 18 )	Kelompok K ( n = 18 )	<i>P</i> <sup>*</sup>	Total ( n = 54 )
<b>TD Sistolik :</b>					
Pra Perlakuan	122,28 (SB 13,28)	123,56 (SB 11,64)	130,83 (SB 13,58)	0,109	125,56 (SB 13,18)
Pasca Intubasi	137,50 (SB 24,36)	138,83 (SB 22,12)	144,11 (SB 19,98)	0,643	140,15 (SB 21,99)
Perubahan	15,22 (SB 20,92)	15,28 (SB 21,51)	13,28 (SB 20,30)	0,948	14,59 (SB 20,54)
% Perubahan	12,47 %	12,37 %	10,15 %		11,62 %
<b>TD Diastolik :</b>					
Pra Perlakuan	74,06 (SB 8,22)	76,39 (SB 11,27)	77,06 (SB 8,38)	0,606	75,83 (SB 9,31)
Pasca Intubasi	88,44 (SB 16,81)	90,50 (SB 16,76)	92,61 (SB 12,07)	0,720	90,52 (SB 15,18)
Perubahan	14,39 (SB 11,44)	14,11 (SB 15,24)	15,56 (SB 11,23)	0,937	14,69 (SB 12,54)
% Perubahan	19,43 %	18,47 %	20,19 %		19,37 %
<b>Laju Nadi :</b>					
Pra Perlakuan	111,22 (SB 18,22)	111,33 (SB 18,52)	113,17 (SB 13,88)	0,929	111,91 (SB 16,70)
Pasca Intubasi	118,67 (SB 15,67)	118,94 (SB 13,94)	114,06 (SB 12,47)	0,509	117,22 (SB 14,00)
Perubahan	7,44 (SB 9,82)	7,61 (SB 18,23)	0,89 (SB 7,92)	0,209	5,31 (SB 12,95)
% Perubahan	6,69 %	6,84 %	0,79 %		4,74 %

<sup>\*</sup>) Menggunakan uji Anova

Tekanan darah ( sistolik dan diastolik ) serta laju nadi baik pra perlakuan, pasca intubasi maupun perubahannya pada ketiga kelompok penelitian berbeda tidak bermakna (  $p > 0,05$  ). Pada 45 penderita ( 83 % ) terjadi kenaikan tekanan darah sistolik, 49 penderita ( 91 % ) terjadi kenaikan tekanan darah diastolik dan 40 penderita ( 74 % ) terjadi kenaikan laju nadi pasca intubasi.

Uji korelasi antara fasikulasi dengan kenaikan variabel hemodinamik ini menggunakan uji korelasi dari Spearman dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 11. Uji korelasi fasikulasi dan kenaikan variabel hemodinamik

Spearman's rho		$\Delta$ Sistolik	$\Delta$ Diastolik	$\Delta$ Laju Nadi
Skor Fasikulasi	Koefisien korelasi	0,099	0,125	- 0,141
	$p$ ( 2 ekor )	0,474	0,366	0,310

Uji korelasi Spearman menunjukkan bahwa fasikulasi, dalam hal ini skor ( derajat ), ternyata tidak berhubungan dengan terjadinya kenaikan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik maupun laju nadi.

Tidak ada komplikasi atau penyulit lain yang ditemukan atau dikeluhkan oleh penderita selama operasi hingga 24 jam pasca operasi.

## BAB V

### PEMBAHASAN

Penelitian ini membandingkan pengaruh pemberian *pretreatment* atrakurium 0,05 mg/kgBB, midazolam 0,03 mg/kgBB dan kontrol ( NaCl 0,9% ) terhadap fasikulasi dan mialgia yang diukur dalam skor serta terhadap kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat suksinilkolin. Masing-masing kelompok terdiri dari 18 penderita.

Berdasarkan data karakteristik penderita yang meliputi umur, jenis kelamin, lama dan jenis operasi( termasuk pula data bukan variabel perancu, yaitu tingkat pendidikan, kadar kreatin fosfokinase pra perlakuan dan komponen hemodinamik ) tidak didapatkan perbedaan yang bermakna diantara ketiga kelompok penelitian. Variabel-variabel perancu ini dapat dikendalikan dengan teknik *matching*, sementara variabel perancu lain telah lebih dahulu dikendalikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Dengan demikian ketiga kelompok penelitian ini homogen dan layak diperbandingkan.

Penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok atrakurium ( yang telah dikenal sebagai baku emas *pretreatment* ) terjadi pengurangan kejadian dan derajat fasikulasi (  $p < 0,01$  ). maupun mialgia (  $p < 0,01$  ) serta kenaikan kadar kreatin fosfokinase yang amat bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (  $p < 0,05$  ). Fakta ini sesuai dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya <sup>(12,20,21,27,51)</sup>.

Midazolam dengan dosis 0,03 mg/kgBB, yang diharapkan dapat menjadi alternatif *pretreatment*, pada penelitian ini tampak efektif untuk mengurangi kejadian dan derajat mialgia (  $p < 0,01$  ). Fakta ini sesuai dengan hasil penelitian mengenai golongan benzodiazepin ( diazepam ) sebelumnya <sup>(25,29,30)</sup> dan sebaliknya tidak sesuai dengan hasil penelitian Laurence <sup>(10)</sup>. Berbeda dengan hasil penelitian lain ( dimana kualitas benzodiazepin

dinyatakan dibawah pelumpuh otot non depolarisasi ), efek midazolam dalam mengurangi mialgia pada penelitian ini sama efektif dengan atrakurium ( berbeda tidak bermakna).

Pada kelompok midazolam sebenarnya terjadi pula pengurangan kejadian fasikulasi ( prosentase skor fasikulasi berat lebih rendah daripada kelompok kontrol ), namun perbedaan ini tidak bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol dan jauh dibandingkan dengan efektivitas atrakurium. Fakta ini tidak sesuai dengan pernyataan beberapa penulis mengenai manfaat golongan benzodiazepin ( diazepam ) untuk mencegah fasikulasi <sup>(29,30)</sup>, namun mendukung hasil penelitian efek *pretreatment* diazepam terhadap fasikulasi oleh Erkola dkk <sup>(59)</sup>. Hal ini mungkin disebabkan karena dosis midazolam yang kurang atau mula kerja yang lambat pada sampel penderita yang diteliti. Konsentrasi *competitive blocker* yang diinginkan (  $10^{-6}$  M ) dalam plasma kemungkinan tidak atau belum tercapai dalam 3 menit sehingga fasikulasi tidak dapat dicegah / dikurangi. Pustaka rujukan memang tidak menjelaskan secara rinci dosis midazolam yang diberikan guna mencapai konsentrasi plasma  $10^{-6}$  M tersebut ( percobaan binatang ) <sup>(57)</sup>.

Berdasarkan perbedaan nyata efek midazolam terhadap mialgia dan fasikulasi tersebut maka efektivitas midazolam dalam mengurangi mialgia kemungkinan disebabkan efek sentralnya terhadap ambang nyeri dan penentuan persepsi nyeri <sup>(24)</sup>.

Dalam hal mengurangi tingkat kenaikan kadar kreatin fosfokinase, midazolam kurang efektif secara bermakna. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya <sup>(10,25)</sup>. Perlu dicatat disini, perbedaan efek mencegah tingkat kenaikan kadar kreatin fosfokinase antara midazolam dengan atrakurium ternyata juga tidak bermakna. Beda rerata kenaikan kadar kreatin fosfokinase antara midazolam dan atrakurium ( 20,06 dengan  $p = 1,000$  ) lebih kecil daripada beda rerata kenaikan antara midazolam dan kontrol ( 63,67 dengan  $p = 0,086$  ),

sehingga meskipun tidak bermakna secara statistik efektivitas midazolam dalam mencegah kenaikan kreatin fosfokinase lebih mendekati atrakurium daripada kontrol.

Dalam hal korelasi antar variabel terikat, penelitian ini memperlihatkan satu-satunya korelasi yang bermakna adalah antara mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah. Korelasi antara mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase ini tidak sesuai dengan hasil beberapa penelitian sebelumnya <sup>(9,10)</sup>, namun mendukung hasil penelitian Maddineni dkk <sup>(8)</sup>.

Fasikulasi ternyata tidak berhubungan baik dengan kejadian mialgia maupun kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah. Fakta ini sesuai dengan pernyataan dan hasil penelitian sebelumnya <sup>(8,12,16)</sup>.

Teori yang mungkin dapat menjelaskan fenomena tidak adanya korelasi antara fasikulasi baik dengan mialgia maupun dengan kenaikan kadar kreatin fosfokinase adalah teori tentang topografi sensitivitas otot terhadap suksinilkolin. Mialgia pasca pemberian suksinilkolin timbul terutama pada otot jenis intermediet ( berisi gabungan antara serabut “putih” yang sensitif suksinilkolin dan serabut “merah” yang resisten suksinilkolin ), yaitu otot triseptus brachii, trapesius dan biseps femoris. Otot lain yang sering mengalami mialgia adalah otot pektoralis mayor yang tergolong resisten suksinilkolin. Fasikulasi *visible* yang timbul pada kelompok otot intermediet hanya 50 hingga 63 % saja. Di dalam *muscle spindle* otot intermediet, kontraksi serabut “putih” yang cepat tidak sinkron dengan kontraksi serabut “merah” yang lambat dan repetitif sehingga meskipun skor fasikulasi bisa rendah atau bahkan tak terlihat, *muscle spindle* justru mengalami cedera atau kerusakan lebih berat yang diikuti pelepasan mediator nyeri <sup>(31)</sup>. Fenomena mialgia ini akan disertai keluarnya penanda kerusakan sel otot berupa enzim intrasel kreatin fosfokinase ke plasma darah, sehingga tampak korelasi antara mialgia dengan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah <sup>(8,31)</sup>.



Komplikasi yang terjadi pada penelitian ini adalah timbulnya spasme otot masseter pada dua penderita yang dapat diatasi dengan sedikit mengubah urutan protokol penelitian, yaitu dengan tetap melanjutkan ventilasi sungkup muka dan memberikan pelumpuh otot non depolarisasi dosis paralisis ( atrakurium 0,5 mg / kgBB ) kemudian setelah kelumpuhan klinis tercapai baru dilakukan intubasi <sup>(27)</sup>. Pengawasan ketat selama operasi hingga 24 jam pasca operasi pada kedua penderita ternyata tidak menunjukkan perkembangan kearah munculnya hipertermia maligna. Kenaikan kadar kreatin fosfokinase yang mencapai sekitar dua kali lipat rerata kenaikan masing-masing kelompok penelitian dianggap jauh dari indikasi kearah hipertermia maligna ( patognomonik bila kenaikan mencapai 20.000 IU ). Kenaikan tonus otot masseter pasca pemberian suksinilkolin selain terjadi pada kelainan otot dapat pula terjadi pada 1 dari 20 orang normal tanpa diikuti gejala – gejala hipermetabolik <sup>(30)</sup>. Spasme ini dapat saja dipengaruhi oleh terjadinya fasikulasi sebelumnya maupun menjadi penyebab timbulnya mialgia dan tingginya kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah pasca operasi. Korelasi pasti antara komplikasi ini dengan ketiga variabel terikat tersebut tidak mungkin diuji karena jumlah kejadian yang sangat sedikit, yaitu masing-masing satu pada kelompok midazolam dan kontrol. Dengan alasan jumlah kejadian yang sedikit dan tidak munculnya indikasi kearah hipertermia maligna maka komplikasi spasme otot masseter ini dapat diabaikan secara statistik dan sampel tetap dimasukkan dalam penelitian.

Komplikasi gejala hemodinamik ( kenaikan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik dan laju nadi ) terjadi dengan frekuensi mencapai 74 – 91 %, namun dengan rerata tingkat kenaikan dibawah atau sedikit diatas 20 % nilai pra perlakuan pada ketiga kelompok penelitian. Hal ini menjadikan komplikasi tersebut tidak bermakna secara klinis maupun statistik ( homogen pada ketiga kelompok penelitian ). Dalam penelitian ini dapat ditunjukkan juga bahwa fasikulasi tidak berkaitan dengan timbulnya gejala hemodinamik

selama induksi dan laringoskopi intubasi tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa gejala hemodinamik yang terjadi bukan disebabkan oleh kejadian maupun beratnya fasikulasi yang terjadi. Penyebab yang paling mungkin adalah tindakan laringoskopi intubasi, baik karena respon penderita terhadap proses tindakan itu sendiri maupun ketrampilan anestetis yang melakukan tindakan.

Sebagian besar hasil pengukuran laboratorium terhadap kadar kreatin fosfokinase ( kadar pra perlakuan pada kelompok kontrol dan kadar pasca perlakuan pada ketiga kelompok penelitian ) menunjukkan distribusi yang tidak normal dimana simpang baku menunjukkan nilai yang lebih besar daripada rerata. Variasi hasil pemeriksaan yang lebar ini kemungkinan disebabkan oleh dua hal sebagai berikut :

1. Variasi individual atau ras

Sebagai perbandingan terlihat simpang baku yang lebar pada hasil pemeriksaan kadar kreatin fosfokinase 24 jam ( pasca perlakuan ) penelitian di Sheffield Inggris, yaitu 253 ( SB 360 ) <sup>(10)</sup> dan di Belfast Irlandia 246 ( SB 265,4 ) <sup>(8)</sup>. Nilai rerata kadar kreatin fosfokinase pra perlakuan beberapa penelitian juga menunjukkan variasi yang menarik, yaitu penelitian di Sheffield Inggris 56,5 IU <sup>(10)</sup>; di Belfast Irlandia 82 IU <sup>(8)</sup> dan di Singapura 106,05 IU <sup>(13)</sup>.

2. Kesalahan atau kurang sahnya peralatan laboratorium

Kalibrasi awal Photometer 4010 dan penambahan reagen yang kurang sempurna / akurat dapat mempengaruhi pembacaan hasil pemeriksaan. Bias ini secara teknis sebenarnya dapat dikendalikan dengan konfirmasi silang baik dengan alat sejenis di laboratorium lain atau dengan pemeriksa lain ( berbeda ) di laboratorium yang sama. Proses ini akan memerlukan jumlah reagen dan biaya dua kali lipat lebih banyak sehingga tidak dilakukan pada penelitian ini.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### VI. A. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan sebelumnya, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Atrakurium ( dosis 0,05 mg/kgBB ) efektif digunakan sebagai *pretreatment* dalam mengurangi fasikulasi, mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat suksinilkolin.
2. Midazolam ( dosis 0,03 mg/kgBB ) sebagai *pretreatment* :
  - a. Sama efektif dengan atrakurium dalam mengurangi mialgia akibat suksinilkolin.
  - b. Tidak efektif dalam mengurangi fasikulasi akibat suksinilkolin.
  - c. Kurang efektif dibandingkan atrakurium dalam mengurangi kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat suksinilkolin.
3. Diantara tiga akibat ( variabel terikat ) pemberian suksinilkolin :
  - a. Ada korelasi antara mialgia dengan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah.
  - b. Tidak ada korelasi antara fasikulasi dengan mialgia.
  - c. Tidak ada korelasi antara fasikulasi dengan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah.

## VI. B. SARAN

Sesuai dengan kesimpulan diatas, kami menyarankan agar :

1. Atrakurium dapat dipergunakan sebagai *pretreatment* yang efektif dalam mencegah ( mengurangi ) fasikulasi, mialgia dan kenaikan kadar kreatin fosfokinase darah akibat pemberian suksinilkolin.
2. Dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap efektivitas midazolam sebagai *pretreatment* dengan dosis lebih besar, interval waktu pemberian lebih lama dan cara / rute pemberian yang berbeda ( misalnya secara intramuskular yang biasa dilakukan dalam premedikasi ) serta dengan konfirmasi silang hasil pemeriksaan kadar kreatin fosfokinase agar hasilnya lebih sah .

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rushman GB, Davies NJH, Cashman JN. Lee's synopsis of anaesthesia. 12<sup>th</sup> ed. Oxford : Butterworth Co, 1999 : 174 – 99, 200 – 28, 416 – 8
2. Cartwright DP. Suxamethonium in day-case anaesthesia. Br J Anaesth 1993; 71(6): Corr
3. Alikhani S, Roberts JT. Airway evaluation and management. In: Hurford WE, Bailin MT, Davison JK, Haspel KL, Rosow C (eds) Clinical anesthesia procedures of the Massachusetts General Hospital. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998 : 204 – 22
4. Stacey MRW, Barclay K, Asai T, Vaughan RS. Effects of magnesium sulphate on suxamethonium-induced complications during rapid-sequence induction of anaesthesia. Anaesthesia 1995; 50: 933 – 6
5. Durant NN, Katz RL. Suxamethonium. Br J Anaesth 1982; 54: 195 – 205
6. Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD (ed) Anesthesia. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000 : 412 – 90
7. Stoelting RK. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1999 : 126 – 39, 182 – 223, 748 – 51
8. Maddineni VR, Mirakhur RK, Cooper AR. Myalgia and biochemical changes following suxamethonium after induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. Anaesthesia 1993; 48: 626 – 8
9. McLoughlin C, Elliott P, McCarthy G, Mirakhur RK. Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. Anaesthesia 1992; 47: 202 – 6
10. Laurence AS. Myalgia and biochemical changes following intermittent suxamethonium administration. Anaesthesia 1987; 42: 503 – 10
11. Ferres CJ, Mirakhur RK, Craig HJL, Browne ES, Clarke RSJ. Pretreatment with vecuronium as a prophylactic against post-suxamethonium muscle pain. Br J Anaesth 1983; 55: 735 – 41
12. Raman SK, San WM. Fasciculations, myalgia and biochemical changes following succinylcholine with atracurium and lidocaine pretreatment. Can J Anaesth 1997; 44: 498 – 502
13. Cannon JE. Precurarization. Can J Anaesth 1994; 41: 177 – 83
14. Houghton IT, Aun CST, Gin T, Lau JTF, Oh TE. Suxamethonium myalgia: an ethnic comparison with and without pancuronium pretreatment. Anaesthesia 1993; 48: 377 – 81
15. Brodsky JB, Ehrenwerth J. Postoperative muscle pain and suxamethonium. Br J Anaesth 1980; 52: 215 – 8

16. Kahraman S, Ercan S, Ayar U, Erdem K. Effect of preoperative i.m. administration of diclofenac on suxamethonium-induced myalgia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 238 – 41
17. Pace NL. Prevention of succinylcholine myalgias: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1990; 70: 477 – 83
18. Bennetts FE, Khalil KI. Reduction of post-suxamethonium pain by pretreatment with four non-depolarizing agents. *Br J Anaesth* 1981; 53: 531 – 6
19. McCoy EP, Connolly FM, Mirakhur RK, Loan PB, Paxton LD. Nondepolarizing neuromuscular blocking drugs and train-of-four trade. *Can J Anaesth* 1995; 42: 213 – 6
20. Manchikanti L, Grow JB, Colliver JA, Canella MG, Hadley CH. Atracurium pretreatment for succinylcholine-induced fasciculations and postoperative myalgia. *Anesth Analg* 1985; 64: 1010 – 4
21. Oxorn DC, Whatley GS, Knox JWD, Hooper J. The importance of activity and pretreatment in the prevention of suxamethonium myalgias. *Br J Anaesth* 1992; 69: 200 – 1
22. Sosis M, Broad T, Larijani GE, Marr AT. Comparison of atracurium and d-tubocurarine for prevention of succinylcholine myalgia. *Anesth Analg* 1987; 66 : 657 – 9
23. Kain ZN, Mayes LC, Bell C, Weisman S, Hofstadter MB, Rimar S. Premedication in the United States : a status report. *Anesth Analg* 1997; 84: 427 – 32
24. Verma RS, Chatterji S, Mathur N. Diazepam and succinylcholine-induced muscle pains. *Anesth Analg* 1978; 57: 295 – 7
25. Eisenberg M, Balsley S, Katz RL. Effect of diazepam on succinylcholine-induced myalgia, potassium rise, CPK elevation and relaxation. *Anesth Analg* 1979; 58: 314 – 7
26. Pace NL. The best prophylaxis for succinylcholine myalgias: extension of a previous meta-analysis. *Anesth Analg* 1993; 77: 1080 – 1
27. Bevan RB, Donati F. Muscle relaxants and clinical monitoring. In: Healy TJ, Cohen PJ (eds) *A practice of anaesthesia*. 6<sup>th</sup> ed. London : Edward Arnold, 1995: 147 – 71
28. Martyn JAJ, Standaert FG, Miller RD. Neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000: 735 – 51
29. Wimberly JS. Neuromuscular blockade. In: Hurford WE, Bailin MT, Davison JK, Haspel KL, Rosow C (eds) *Clinical anesthesia procedures of the Massachusetts General Hospital*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998 : 181 - 203
30. Bartkowski RR, Horrow JC. Complications associated with muscle relaxants. In: Gravenstein N, Kirby RR (eds) *Complications in anesthesiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996: 661 – 78

31. Collier CB. Suxamethonium fasciculations : a topographical study. *Anaesth Intens Care* 1980; 8: 26 – 33
32. Collier CB. Suxamethonium pains and early electrolyte changes. *Anaesthesia* 1978; 33: 454 – 61
33. McLoughlin C, Leslie K, Caldwell JE. Influence of dose on suxamethonium-induced muscle damaged. *Br J Anaesth* 1994; 73: 194 – 8
34. Stewart KG, Hopkins PM, Dean SG. Comparison of high and low doses of suxamethonium. *Anaesthesia* 1991; 46: 833 – 6
35. Thind GS, Bryson THL. Single dose suxamethonium and muscle pain in pregnancy. *Br J Anaesth* 1983; 55: 743 – 5
36. Nigrovic V, Wierda JMKH. Post-succinylcholine muscle pain and smoking. *Can J Anaesth* 1994; 41(5): Corr
37. McLoughlin C, Nesbitt GA, Howe JP. Suxamethonium induced myalgia and the effect of pre-operative administration of oral aspirin. *Anaesthesia* 1988; 43: 565 – 7
38. Leeson-Payne CG, Nicoll JMV, Hobbs GJ. Use of ketorolac in prevention of suxamethonium myalgia. *Br J Anaesth* 1994; 73: 788 – 90
39. Shrivastava OP, Chatterji SDA, Kachhawa S, Daga SR. Calcium gluconate pretreatment for prevention of succinylcholine-induced myalgia. *Anesth Analg* 1983; 62: 59 – 62
40. Duncan CJ, Jackson MJ. Different mechanisms mediate structural changes and intracellular enzyme efflux following damage to skeletal muscle. *Journal of Cell Science* 1987; 87: 183 – 8
41. Gupte SR, Savant NS. Post suxamethonium pains and vitamin C. *Anaesthesia* 1971; 26: 436 – 40
42. Hartman GS, Fiamengo SA, Riker WF Jr. Succinylcholine: mechanism of fasciculations and their prevention by d-tubocurarine or diphenylhydantoin. *Anesthesiology* 1986; 65: 405 –13
43. Antognini JF. Creatine kinase alterations after acute malignant hyperthermia episodes and common surgical procedures. *Anesth Analg* 1995; 81: 1039 – 42
44. Moss DW, Henderson AR. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds) *Tietz fundamental of clinical chemistry*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1996: 283 – 335
45. Illingworth JAA. Muscle biochemistry. *Br J Anaesth* 1980; 52: 123 – 30
46. Marshall WJ. *Clinical chemistry*. Philadelphia : JB Lippincott Co, 1988: 234 – 45
47. Walmsley RN, Watkinson LR, Cain HJ. *Cases in chemical pathology*. 4<sup>th</sup> ed. London : World Scientific Pub Co, 1999 : 157 – 72
48. Wallach J. *Interpretation of diagnostic tests*. 5<sup>th</sup> ed. USA : Little, Brown & Co, 1992: 3 – 27
49. Targa L, Droghetti L, Caggese G, Zatelli R. Rhabdomyolysis and operating position. *Anaesthesia* 1991; 46: 141 – 3

50. Nosaka K, Clarkson PM. Relationship between post-exercise plasma CK elevations and muscle mass involved in the exercise. *Int J Sports Med* 1992; 13: 471 – 5
51. Pinchak AC, Smith CE, Shepard LS, Patterson L. Waiting time after non-depolarizing relaxants alter muscle fasciculation respon to succinylcholine. *Can J Anaesth* 1994; 41: 206 – 12
52. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000 : 228 – 72
53. Lichtor JL, Collins VJ. Benzodiazepines. In: Collins VJ (ed) *Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia*. Pennsylvania : Williams & Wilkins, 1996: 527 – 43
54. Pratila MG, Fischer ME, Alagesan R. Propofol versus midazolam for monitored sedation: a comparison of intraoperative and recovery parameters. *J Clin Anesth* 1993; 5: 268 – 74
55. Richardson MG, Wu CL, Hussain A. Midazolam premedication increases sedation but does not prolong discharge times after brief outpatient general anesthesia for laparoscopic tubal sterilization. *Anesth Analg* 1997; 85: 301 – 5
56. Boner R, Schweizer D (eds) Co-induction of anesthesia with midazolam. In: *Midazolam – an established standard in conscious sedation, anesthesiology and intensive care ( symposium spotlight of 10<sup>th</sup> European Congress of Anaesthesiology, Frankfurt, 1998 )*. Basel : F Hoffmann La Roche Ltd, 1998 : 5 – 7
57. Hertle I, Scheller M, Bufler J, Schneck H, et al. Interaction of midazolam with the nicotinic acetylcholine receptor of mouse myotubes. *Anesth Analg* 1997; 85: 174 – 81
58. Sastroasmoro S, Ismael S (eds). *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. 2<sup>nd</sup> ed. Jakarta : Sagung Seto, 2002.
59. Erkola O, Salmenpera M, Tammisto T. Does diazepam pretreatment prevent succinylcholine-induced fasciculations ? a double blind comparison of diazepam and tubocurarine pretreatments. Available from <http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/citmgr?gca=anesthanalg;59/12/932>, 1980